

Aus: Chirurgische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum
Steglitz, Hindenburgdamm 30, 1000 Berlin 45
Direktor: Prof. Dr. med. Rudolf Häring

**Komplikationen
bei 200 Nierentransplantationen
im Klinikum Steglitz, unter besonderer
Berücksichtigung gefäßchirurgischer Probleme**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rainer Kühnemund
Berlin

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548822_0033

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4

1000 Berlin 33

Tel. 831 40 25

Aus: Chirurgische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum
Steglitz, Hindenburgdamm 30, 1000 Berlin 45

Direktor: Prof. Dr. med. Rudolf Häring

Komplikationen bei 200 Nierentransplantationen
im Klinikum Steglitz, unter besonderer Berücksichtigung
gefäßchirurgischer Probleme

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rainer Kühnemund
Berlin

Referent: Prof. Dr. med. A. Anders

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Molzahn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 15. Juli 1985

Inhaltsverzeichnis

1.1	Einleitung	4
1.2	Zur allgemeinen Indikation der Nierentransplantation	10
1.3	Zur Spenderproblematik und Organbereitstellung	12
1.4	Operative Technik der Nierenimplantation	16
2.1	Material und Methodik	19
2.2	Ergebnisse	22
3	Urologische Komplikationen	26
4	Gastrointestinale Komplikationen	34
5	Gefäßkomplikationen bei 200 Nieren- transplantationen	42
5.1	Transplantatnierenarterienstenosen	46
5.2	Transplantatnierenarterienthromosen	67
5.3	Transplantatnierenvenenthromosen	74
5.4	Blutungen im Transplantatbereich aufgrund einer Spontanruptur des Transplantates oder undichter Gefäßverhältnisse unterschiedlicher Genese	76
6	Schlußbetrachtung	82
	Literaturverzeichnis	84

1.1 Einleitung

Zur Therapie der chronisch terminalen Niereninsuffizienz existieren drei unterschiedliche Verfahren, die nach heutigem Verständnis in ihrer Anwendung als komplementär und nicht, wie noch vor einiger Zeit, als alternativ zu betrachten sind. Dies sind auf der einen Seite die apparativen Verfahren der chronischen Peritonealdialyse und Hämodialyse als Klinik- oder Hämodialyse und auf der anderen Seite die homologe Nierentransplantation, wobei die Transplantation von Nieren verwandter oder nichtverwandter Lebendspender in Europa im Gegensatz zu den USA eine weit geringere Rolle spielt. Eine Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten stellt die kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) dar, die auch eine Blutreinigung bei Kleinkindern unter 10 kg KG ohne wesentliche technische Schwierigkeiten ermöglicht. (43) Mit dem Routineverfahren der chronischen Hämodialyse lassen sich jedoch nur knapp 7% der exkretorischen Funktion der Niere nachahmen, die innersekretorische Funktion muß nach dem heutigen Stand der medizinischen Technik außer acht gelassen werden. Bei erfolgreicher Transplantation werden sowohl exkretorische als auch innersekretorische Funktion der Niere für den Gesamtorganismus wiedergewonnen. Das bedeutet für viele Folgekrankheiten der Urämie eine Besserung innerhalb eines Vierteljahres. Die Konzentration harnpflichtiger Substanzen, z. B. Kreatinin und Harnstoff, sinken in den Normbereich. Durch Beseitigung der renalen Anämie kommt es zu einem Anstieg des Hämatokrit und durch die dadurch bedingte bessere Sauerstoffversorgung zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit. Aufgrund der Wiederherstellung eines physiologischen Vitamin D₃-Stoffwechsels und Beseitigung der Phosphat-Retention wird die urämische Osteopathie gebessert. Sodann erfolgt eine Besserung der urämischen Polyneuropathie und Innenohrschwerhörigkeit schneller als unter Dialyse. Einige Autoren beschreiben auch eine Besserung der hirnorganischen Hirnleistungsstörungen, die infolge der urämischen Autointoxikation auftreten. Durch die Gewährleistung einer normalen Volumen-homöostase normalisiert sich in vielen Fällen auch eine be-

stehende Hypertonie. Ein weiterer wichtiger Punkt ist der Zeitgewinn bedingt durch den Fortfall der Dialysezeiten, immerhin 18-30 Stunden pro Woche.

Dennoch wurde die Nierentransplantation in der Bundesrepublik Deutschland lange Zeit mit Vorsicht beurteilt und teilweise vernachlässigt. Dies lag an verschiedenen Untersuchungen, die ergaben, daß die Überlebensrate der transplantierten Patienten deutlich unter den Überlebensraten der mit Klinik- oder Heimdialyse behandelten Patienten lag. Außerdem ist die Dialyse, die eine kostspielige Therapieform darstellt, in der Bundesrepublik Deutschland gut finanziell abgesichert, im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern und den USA, sodaß das Risiko der Transplantation in vielen nephrologischen Kreisen gescheut wurde. Die Kosten für eine Nierentransplantation belaufen sich im ersten Jahr einschließlich der ambulanten Weiterbehandlung auf ca. 30.000,- DM; ein Jahr Heimdialyse kostet ca. 60.000,- DM, die personalintensivere Klinikdialyse ca. 90.000,- DM. Aus diesen Zahlen läßt sich leicht die volkswirtschaftliche Bedeutung der Transplantation ableiten.

H. Lange wies darauf hin, daß die Bearbeitung der Daten, nach denen die kumulativen Überlebensraten für die Dialysepatienten und die transplantierten Patienten errechnet werden, nicht der wirklichen Praxis entsprechen. Da momentan nicht frei zwischen Transplantation und Hämodialyse gewählt werden kann und die überwiegende Mehrzahl der Patienten zunächst, nicht zuletzt wegen der Wartezeiten, längere Zeit dialysiert werden muß, transferiert sich das Hämodialyserisiko in die Transplantationsgruppe. Dies wird besonders deutlich, wenn man sich die high-urgency-Gruppe im Transplantationsprogramm betrachtet. Wenn man diese Argumentation mit in seine Überlegungen einbezieht, "führt die Transplantation nicht allein zu einem besseren Gesundheitszustand, sondern auch zu einer längeren Lebenserwartung" (Lange).

Selbstverständlich ist die Transplantation kein risikoloses Unternehmen. Man denke in diesem Zusammenhang nur an die auch heute noch verbreitete unspezifische Immunsuppression, entweder durch die herkömmliche double-drug Therapie mit Azathioprin

und Steroiden, aber auch durch Cyclosporin A (Cs A) mit der hohen Rate an unerwünschten Wirkungen.

Wie lange aber der Traum des Menschen besteht, ein funktionsuntüchtiges Körperteil oder Organ durch ein wohlfunktionierendes entweder eines anderen Menschen oder eines Tieres zu ersetzen, um damit die verlorene Funktion wiederzugewinnen, läßt sich bis weit in die Vergangenheit verfolgen. So wird den Heiligen Cosmas und Damian, die sich zur Zeit Diocletians mit der Heilkunst beschäftigten, die erfolgreiche Transplantation einer ganzen unteren Extremität zugesprochen (17). Am Anfang dieses Jahrhunderts wurden, nach der Entwicklung der Gefäßnaht durch A. Carell 1902, verschiedene, z. T. heroische Versuche unternommen, mittels Xenotransplantaten aus verschiedenen Tierarten Patienten mit akutem Nierenversagen oder terminaler Nierensuffizienz zu heilen (33,75 und bei 32,44). Die sich verbreitende Anerkennung der neuen Forschungsrichtung der Immunologie, ein Verdienst Paul Ehrlichs und seiner Schüler, beendete zunächst weitere Versuche dieser Art. So formulierte P. Schöne, Chirurg und Schüler Paul Ehrlichs, den Begriff der Transplantationsimmunität, verbunden mit der Theorie, daß es sich beim Vorgang der Transplantatabstoßung um ein immunologisch bedingtes Geschehen handelt. Erst mit der Entwicklung des Konzepts der Immuntoleranz, als erworbene spezifische Fehlleistung auf ein früher erkanntes Antigen nicht zu reagieren, ergaben sich inhaltlich neue Ansätze, um die Idee der Organtransplantation voranzutreiben.

Die erste erfolgreiche Nierentransplantation mit Langzeitfunktion wurde 1954 von J. E. Murray, J. P. Merrill et al zwischen eineiigen Zwillingen durchgeführt. Eine breitere Anwendung der modernen Nierentransplantation scheiterte an der Immunbarriere und ist erst denkbar seit der Entdeckung der immunsuppressiven Eigenschaften der Steroide 1951 (2) und insbesondere des 6-Mercaptopurins durch Schwartz und Dameshek 1959 (64). Das Prinzip der Immunsuppression durch 6-Mercaptopurin, insbesondere aber durch sein Imidazolyl-Derivat Azathioprin wurde von Calne et al aufgenommen (7) und, unter Mitarbeit des Peter

Bent Brigham Hospitals, Boston/Massachusetts, weiter entwickelt. Es dauerte jedoch noch bis Anfang 1963 bis erkannt wurde, daß Azathioprin und Prednison einen additiven Effekt aufweisen und so als Basis der Immunsuppression fast für die nächsten 20 Jahre als double-drug Therapie die häufigste Standardmedikation zur Immunsuppression wurden. Doch mit dieser immunsuppressiven Therapie wurden sogar in neuerer Zeit, wie eine kürzlich veröffentlichte prospektive Multicenterstudie ergab (41), nur eine Einjahres-Transplantatüberlebensrate für Leichennieren von etwas mehr als 50% erreicht. Deshalb wurde dringend nach neuen Verfahren oder Prinzipien der Immunsuppression gesucht und neue Substanzen, z. B. das Cytimun, eine Analogsubstanz des Cyclophosphamids, und das Cs A auf ihre Wertigkeit geprüft.

(6)

Cs A, ein zyklisches Polypeptid aus den Pilzen *Cylindrocarpon lucidum* und *Trichoderma polysporum*, erwies sich in letzter Zeit als äußerst potentes Immunsuppressivum, welchem eine ähnlich starke Bedeutung in der Geschichte der Transplantation zukommt wie Anfang der 60er Jahre dem Azathioprin (69, 70, 24, 18). Borel et al (3) zeigten, daß Cs A sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunität supprimiert und eine bevorzugte und schnell reversible Wirkung gegen T-Lymphozyten besteht, ohne die starke Knochenmarkssuppression, wie sie Azathioprin und Cyclophosphamid aufweisen.

Dennoch besitzt auch dieses Medikament eine Reihe von Unzulänglichkeiten, die sich ausdrücken in einer nur 20-25%igen Bioverfügbarkeit bei oraler Aufnahme, einer beträchtlichen Variabilität in der Resorption, einer größeren enterohepatischen Rezirkulation.

Nach aufsehenerregenden Tierversuchen (27, 9) wurde Cs A zuerst von Calne et al 1978 als anfänglich alleiniges Immunsuppressivum in relativ hoher Dosierung in den klinischen Alltag eingeführt, der schon früh besonders auf die Nephrotoxizität von Cs A hinwies (8). Aufgrund der Erfahrung einer hohen Infektionsrate und der Entwicklung zweier Lymphome in Patienten, die zusätzlich noch mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, sprach er die Empfehlung aus, Cs A ohne andere

Immunsuppressiva anzuwenden (10). Neben Nephrotoxizität und Hepatotoxizität sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Cs A Hirsutismus (44%), gefolgt von Tremor (39%) und Gingivahypertrophie (28%) (18). Im Gegensatz zur Arbeitsgruppe von Calne et al wendete die Arbeitsgruppe von Starzl et al frühzeitig eine Kombination von Steroiden und Cs A an, und in einer Zeit der ersten Erfahrung mit dieser neuen double-drug Therapie wurde eine Einjahres-Transplantatüberlebensrate von Leichennieren, die auch hinsichtlich ihrer HLA-Kompatibilität unzureichende Kombinationen aufwiesen, von 79% erreicht. (70) In einer randomisierten prospektiven Studie von Ferguson et al (24) war die Einjahres-Transplantatüberlebensrate zwar nicht signifikant besser als in der mit Azathioprin, Steroiden und ALG behandelten Gruppe, die mit Cs A behandelten Patienten wiesen jedoch weniger Rejectionskrisen und weniger infektiöse Komplikationen, einschließlich einer ausgeprägten Verminderung von Cytomegalieinfektionen, auf (24). So erscheint Cs A ein für die Zukunft sehr vielversprechendes, wenn auch nicht unkompliziert zu handhabendes Immunsuppressivum zu sein. Ein optimales Dosierungsschema ist Gegenstand laufender Studien.

Ende der 70er Jahre ist es gelungen, die früher doch recht hohe Mortalität der transplantierten Patienten innerhalb des ersten Jahres post transplantationem deutlich zu senken, ohne daß dabei eine signifikante Verbesserung der Transplantatüberlebensrate zu verzeichnen wäre (1,28) . Dies war möglich durch eine Reduktion der herkömmlichen double-drug Therapie, insbesondere durch eine nachhaltige Reduktion der Steroidmedikation, die für viele der Frühkomplikationen verantwortlich zeichnet. Aus der Rate der unerwünschten Wirkungen dieser Medikamente einerseits und dem Fehlen eines spezifischen Nachweisverfahrens einer Abstoßungskrise andererseits erklärt sich die Schwere vieler aufgetretener Komplikationen im Transplantationsintervall durch eine zu aggressive immunsuppressive Therapie (47). Grundmann et al gab an, daß bei einer Patientengruppe, die im Fall einer Abstoßungskrise mit Grammstößen von Methylprednisolon behandelt wurden, eine Verbesserung der Transplantatüberle-

bensrate nicht nachweisbar ist, allerdings sah er keine zusätzliche Gefährdung durch die höhere Corticoiddosierung (28). Außerdem wurde eine bessere Kontrolle von Komplikationen durch eine frühere und teils aggressivere Diagnostik und Therapie der Komplikationen erreicht.

Neben den Verfahren der Immunsuppression wird versucht dem Transplantat eine möglichst immunneutrale Umgebung zu schaffen. Als immunologische Voruntersuchung erfolgt die Bestimmung der Eigenschaften des Haupthistokompatibilitätssystems des Menschen, die HLA-Typisierung von Spender und Empfänger. Ziel der HLA-Typisierung ist es, für ein angebotenes Transplantat den hinsichtlich der Gewebeverträglichkeit günstigsten Empfänger zu ermitteln. Voraussetzung zur Transplantation ist die Kompatibilität im ABO-Blutgruppensystem, wobei die Rhesuseigenschaften außer acht gelassen werden können, sodann eine weitgehende Übereinstimmung im HLA-System, wobei seit einiger Zeit auch die Bestimmung von HLA-Dr (HLA - D related) Antigenen auf B-Lymphozyten mittels eines Lymphozytotoxizitätstestes möglich ist und angewendet wird. Im Falle einer Übereinstimmung der HLA-A und -B Antigene läßt sich eine signifikante Verbesserung der Transplantatüberlebensrate feststellen, wenn auch der Effekt nicht so stark ausgeprägt ist wie erhofft (77, 57, 41). Hervorragende Transplantatüberlebensraten von ca. 80%/a lassen sich erzielen, wenn eine Übereinstimmung in zwei HLA-Dr Antigenen besteht (77).

Insbesondere bei Patienten mit präformierten zytotoxischen Antikörpern und bei Zweittransplantationen sollte eine Übereinstimmung der Antigene des HLA-B-Locus vorliegen. Absolute Voraussetzung ist eine negative Kreuzprobe (Crossmatch) zwischen Spender und Empfänger. Beim Crossmatch erfolgt eine Inkubation von Spenderlymphozyten und Empfängerserum im Hinblick auf präformierte zytotoxische Antikörper gegen den Spender.

Seit 1973 wird der günstige Effekt von Schwangerschaften und insbesondere Bluttransfusionen im Hinblick auf die Transplantatüberlebensrate beschrieben (55, 79, 41) wobei entweder blockierende Antikörper oder eine direkte Inhibition der Immunantwort, vielleicht über eine Induktion von Suppressor-

zellen, angenommen wird. So ergaben die Anfang 1981 veröffentlichten Ergebnisse einer prospektiven Multicenterstudie, daß Bluttransfusionen, statistisch signifikant, eine Haupt-, wenn nicht die Hauptdeterminante der Transplantatüberlebensrate darstellen, erst in zweiter Linie das HLA-A und -B matching. Deshalb sollte heutzutage eine Nierentransplantation nur nach vorangehender Bluttransfusion erfolgen. In neuester Zeit wurde gezeigt, daß mit Donor-spezifischen Transfusionen eine Zweijahres-Transplantatüberlebensrate von ca. 90% zu erreichen ist (63).

1.2. Zur allgemeinen Indikation der Nierentransplantation

Die Eignungskriterien für Nierentransplantatempfänger sind in den letzten Jahren immer weiter gefaßt worden. Vor einigen Jahren galt ein Alter unter 50 Jahren als Voraussetzung zur Transplantation. Mittlerweile sind, bedingt durch die Fortschritte der immunsuppressiven Behandlung und der besseren Therapiemöglichkeiten von Komplikationen viele ältere Patienten mit Erfolg transplantiert worden. Die schlechteren Ergebnisse der Nierentransplantation in ältere Menschen werden neben der größeren Morbidität an den herkömmlichen Zivilisationskrankheiten, z. B. fortgeschrittener Arteriosklerose, vor allem darin gesehen, daß sie dem immunsuppressiven Regime weniger widerstehen.

Terminal niereninsuffiziente Diabetiker, Patienten mit einem Lupus erythematoses, einer Wegener'schen Granulomatose, einem Goodpasture-Syndrom wurden früher vom Transplantationsprogramm ausgeschlossen. Besonders transplantierte Diabetiker haben eine deutlich geringere Lebenserwartung bei der Transplantation im Vergleich zu Patienten mit anderen Grundkrankheiten. Sie gelten als sogenannte high-risk Patienten. Diese Definition ist richtig, bezieht man sie auf den Vergleich mit transplantierten Patienten anderer Grundkrankheiten; sie ist zu überdenken, bezieht man sie auf alternative Therapiekonzepte, in diesem Fall die chronische Hämodialyse. Im Vergleich zum Ver-

fahren der Transplantation ergibt die chronische Hämodialyse schlechtere Überlebensraten terminal niereninsuffizienter Diabetiker. In einigen Zentren wird die Transplantation deshalb als die Methode der Wahl angesehen, zumal keine statistisch signifikante vermehrte Anfälligkeit gegenüber Infektionen und Wundheilungsstörungen gesehen wurde, dafür aber der Visus stabilisiert und in einigen Fällen sogar verbessert werden konnte (50, 51). Bei den anderen oben angeführten systemischen Erkrankungen wurde die Gefahr einer rekurrierenden Grunderkrankung im Transplantat früher wohl als zu hoch eingeschätzt. Bei der mesangiocapillaren Glomerulonephritis Typ II (dense-deposit disease) kommt es zur Ablagerung des elektronendichten Materials innerhalb der Lamina densa in neun von zehn Transplantaten, aber glomeruläre Veränderungen oder sogar Transplantatverlust sind selten. Ähnliches trifft für die IgA-Nephritis Berger zu, bei der es häufig zur Ablagerung von mesangialem IgA kommt, aber auch hier ist Transplantatverlust selten. Am besten untersucht ist das Wiederauftreten der focal-segmentalen Sklerose im Transplantat, welches unter dem Erscheinungsbild des nephrotischen Syndroms in ca. 25% der Fälle auftritt und einen Transplantatverlust in der Hälfte dieser Fälle verursacht (12).

Es dürfen keine Kontraindikationen gegen die immunsuppressive Therapie bestehen. Solche Kontraindikationen bestehen in floriden Infektionen, z. B. einer floriden Hepatitis, oder nicht sanierten oder sanierbaren chronischen Infekten, sowie in extrarenalen Zusatz- oder Begleiterkrankungen, die ein unvertretbar hohes Operationsrisiko beinhalten.

Nach wie vor stellen schwere Gefäßveränderungen im Gefolge einer Hypertonie eine Kontraindikation zur Nierentransplantation dar.

Eine absolute Voraussetzung ist das Vorhandensein anatomisch und funktionell einwandfreier, intakter, nicht infizierter ableitender Harnwege. Dies ist ein Problemschwerpunkt bei Transplantation in Kinder, bei denen die zweithäufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz die Refluxnephropathie und die verschiedenen Typen der Nierendysplasie, mit oder ohne neurolo-

gische Blasendysfunktion, sind. Urologischerseits sollten also Abflußstörungen vor der Transplantation beseitigt werden, unter Umständen sollte bei hochgradigen, nicht korrigierbaren subvesikalischen Harnabflußstörungen die Anlage eines Ileum- oder Colon-conduits erwogen werden.

Als Indikation zur Nephrektomie der Eigennieren gilt die Insuffizienz des Antirefluxmechanismus bei rezidivierenden, persistierenden Harnwegsinfekten (aktive bzw. potentiell aktive Pyelonephritiden), infizierte Zystennieren und eine therapieresistente Hypertonie renaler Ursache.

Vorbestehende gastroenterologische Komplikationen, etwa Erosionen oder Ulcerationen des Magens oder Duodenums, stellten einen besonders hohen Risikofaktor dar und waren mit einer sehr hohen Letalität behaftet (bis zu 50%). So wird die gastrointestinale Blutung im 12. Bericht der Human Renal Transplant Registry in 4,3% aller Fälle als Todesursache angegeben, im Krankengut von Eigler et al (23) machten sie sogar etwa ein Drittel aller Todesfälle aus. Dies veranlaßte früher zur sogenannten prophylaktischen proximalen Vagotomie bei unkomplizierten Ulcerationen, bzw. sogar zur Magenteilresektion nach Billroth I oder II. Dies wird an unserer Klinik nicht vollzogen, da eine gute Kontrolle dieser Komplikationen mit dem therapeutischen Prinzip der Histamin- H_2 -Rezeptorenblocker (Cimetidin), der Magensekretionshemmer (Pirenzepin) und antacidischer Therapie möglich ist.

1.3 Zur Spenderproblematik und Organbereitstellung

Zur optimalen zu fordernden Voraussetzung zur Transplantation gehört eine nicht vorgeschädigte Spenderniere, bei erhaltenem Kreislauf des Spenders. Durch die modernen intensivmedizinischen Maßnahmen ist häufig die Aufrechterhaltung von Atmungs- und Kreislauffunktion kein Problem. Das Problem ist vielmehr die Feststellung des Individualtodes, also des irreversiblen Funktionsausfalles des gesamten Gehirns. Das Problem liegt in der Fragestellung: Wann darf die Reanimation abgebrochen wer-

den? Wie erkenne ich den Individualtod? Handelt es sich um einen Individualtod oder um eine Vita minima, deren Prognose eine ganz andere ist?

Zur Todesfeststellung im Reanimationszentrum sind einige Kriterien ausgearbeitet worden, die nachfolgend dargestellt werden.

Man unterscheidet zunächst unsichere Symptome des zerebralen Funktionsausfalls.

Tabelle 1

- tiefes Koma ohne Reaktion auf Schmerzreize
- Atonie der Muskulatur
- Fehlen zerebraler Reflexe, es können noch spinale Bewegungsschablonen vorhanden sein, auch Muskeleigenreflexe
- Mydriasis (submaximal - maximal), entrundete Pupillen
- totale Apnoe

Diese unsicheren Symptome verlangen nach einer objektiven Abklärung. Durch ein Ärzteteam, das weder ein Interesse an der Transplantation hat, noch mit dem behandelnden Intensivteam identisch sein darf und aus einem Neurologen (EEG-Spezialist), einem Neurochirurgen und einem Anästhesisten oder Intensivmediziner bestehen sollte, sollte dann die endgültige Abklärung erfolgen.

Als Zusatzuntersuchungen zur Feststellung des irreversiblen Funktionsverlustes des Gehirns dienen nun das EEG, die Karotisangiographie (gegebenenfalls auch die Darstellung des Vertebraliskreislaufes) und die arterio-venöse O_2 -Differenz. Mittels dieser Untersuchungen läßt sich der Individualtod mit Sicherheit feststellen.

In erster Linie kommen für die Nierentransplantation als Spender Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Traumen, Subarachnoidalblutungen und eventuell Hirntumoren in Frage, in Ausnahmefällen, d. h. wenn die Nierenfunktion gut ist, auch Patienten mit

einer Schlafmittelvergiftung.

Man muß in der Bundesrepublik Deutschland jährlich durchschnittlich mit etwa 15.000 Verkehrsoffern rechnen. (65)
Bei einer Explantationsfrequenz von 6-8% - wie sie in unserem Nachbarland Holland möglich ist - bedeutet dies eine theoretische Verfügbarkeit von 1.800-2.400 Transplantaten jährlich. Diese Anzahl, selbst wenn man davon ausgeht, daß 30-40% der Nieren durch technische, anatomische und immunologische Bedingungen nicht transplantabel sind, würde ausreichen, um den Bedarf an Transplantaten in der Bundesrepublik zu decken. Daß dieses Reservoir nicht ausgeschöpft werden kann, liegt einerseits an organisatorischen Problemen, zum anderen an der noch unsicheren rechtlichen Situation. Die Diskussion betreffs eines Transplantationsgesetzes ist in vollem Gange.

Tabelle 2

Eignungskriterien für Nierenspender

- Lebensalter unter 50 Jahre
- keine Nierenerkrankungen
- keine malignen Erkrankungen mit Ausnahme maligner Tumoren des ZNS
- keine schweren Allgemeininfektionen
- keine Hochdruckanamnese
- Diurese von mehr als 50 ml/h, Retentionswerte normal

Falls der potentielle Spender nicht schon zu Lebzeiten sein Einverständnis zur Organspende gegeben hat, wird eine schriftliche Einverständniserklärung der Angehörigen notwendig.

Nach der objektiven Feststellung des Individualtodes erfolgt eine Nierenarteriographie, die einen Überblick über die Gefäßsituation des Spenders gestattet. Um eine möglichst gute Sofortfunktion des Transplantates und eine Schädigung des Organs noch im Spenderorganismus, z. B. eine finale Vasokonstriktion der renalen Gefäße zu verhindern, erfolgt die sogenannte "in-

trakorporale Konservierung". Dabei geht es

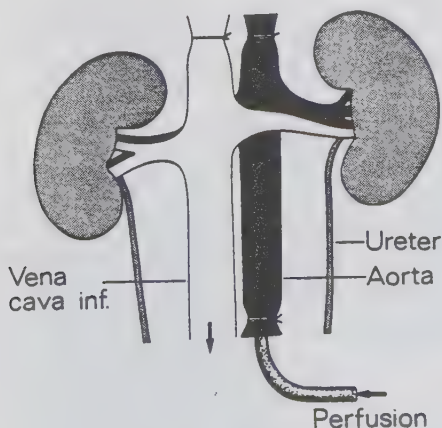
1. um die Prophylaxe bzw. die Beseitigung von Schocksymptomen und

2. um die Verabreichung von "renoprotektiven" Medikamenten.

Der unter 1. genannte Punkt wird durch die allgemeine Schockbehandlung mit reiner Sauerstoffgabe, balanzierter Volumenzufuhr und eventuell Vasopressiva, wie z. B. Dopamin, angegangen. Zur Verhinderung der renalen Vasokonstriktion werden Phenoxybenzamin-Chlorpromazin, zur Diureseförderung Mannit und Furosemid und zur Verhinderung von Sludge-Bildung und intravasaler Gerinnung Heparin gegeben. Neuerdings werden eine Stunde vor Nierenentnahme 7g Cyclophosphamid, 1g 6-Methylprednisolon sowie 5.000 I.E. Heparin appliziert.

Die Entnahme der Niere erfolgt nach einem standardisierten Verfahren. Favorisiert wird heute die en-bloc-Entnahme beider Nieren, der Aorta und der V. cava unter intrakorporaler Perfusion und Abkühlung der Nieren auf 4°C. Dieses Verfahren gestattet eine Umgehung der initialen warmen Ischämiezeit, was eine günstige Voraussetzung für die primäre Funktionsaufnahme schafft.

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer en-bloc-Perfusion



Bei der Präparation der Ureteren wird eine Manschette an peri-

ureteralen Gewebe belassen. Auch die Präparation im Hilusbereich erfolgt sehr vorsichtig, um die Blutversorgung der Ureteren nicht zu gefährden und damit sich eventuell ausbildende Ureternekrosen, Ureterstenosen und Einheilungsstörungen des Ureters in das Blasendach des Empfängers zu verhindern. Nach der Entnahme stehen zwei Konservierungsverfahren zur Verfügung, nämlich die hypotherme Schwerkraftperfusion mit Euro-Collins-Lösung mit anschließender Lagerung des Organs auf Eis und die maschinelle Dauerperfusion, entweder mit einer 5%igen Albumin-Kochsalzlösung oder mit kryopräzipitiertem, milipore-filtriertem Humanplasma. Mit dem auf 5% des Normwertes gesenkten Sauerstoffbedarf bei 4°C läßt sich ein Transplantat mit gutem Erfolg, je nach Dauer der warmen Ischämiezeit, zwischen 12 und 36 Stunden konservieren, sodaß die wesentlich kostenintensivere und personalaufwendigere maschinelle Dauerperfusion nur als indiziert gilt, wenn mit warmen Ischämiezeiten über 30 Minuten und kalten Ischämiezeiten über 24 Stunden gerechnet werden muß. Dies ist innerhalb Europas selten der Fall, sodaß auf das Verfahren der maschinellen Dauerperfusion nur selten zurückgegriffen werden muß. Mittlerweile ist es betreffs dieses Verfahrens zu heftigen Diskussionen gekommen. So konnte Hill Schädigungen des Gefäßendothels nachweisen, die mit der Länge der maschinellen Dauerperfusion korrelierten.

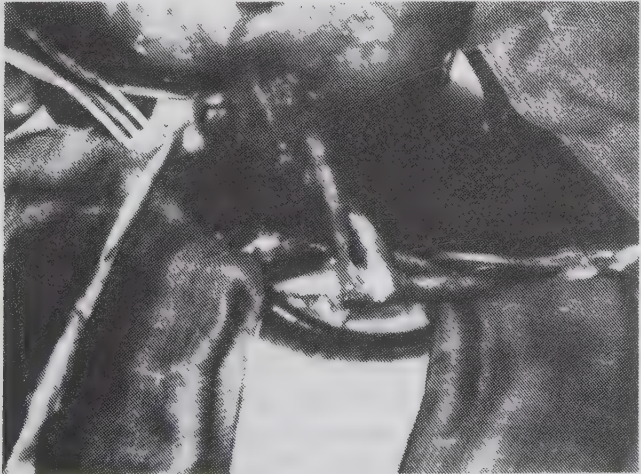
1.4 Operative Technik der Nierenimplantation

Zur Implantation von allogenen und isogenen Nieren existiert heute ein weitgehend standardisiertes operatives Verfahren, das zuerst von Küss und Mitarbeitern (35) 1951 angewendet wurde und von Murray et al 1954 verbessert wurde (50). Auch für die häufigsten anatomischen Varianten, sowie bei ungünstigen Größenverhältnissen zwischen Spender und Empfänger, wie sie z. B. bei der Transplantation in Kinder anzutreffen sind, sind standardisierte Methoden beschrieben. (21, 37, 67)

Das Organ wird in die kontralaterale Fossa iliaca implantiert. Dadurch kommt der Ureter nach vorne zu liegen; es entsteht aber

kein methodischer Nachteil, wenn die Niere seitengleich transplantiert wird, wie es in unserem Krankengut vereinzelt notwendig war. In unserer Klinik erfolgt die Durchtrennung und Ligation der Vasa epigastrica sowie des Ligamentum uteri bei der Frau bzw. des Funiculus spermaticus beim Mann. Letzteres wird nicht in allen Zentren vorgenommen, weil es dadurch in seltenen Fällen zur Entwicklung von Hydrocelen oder zur Atrophie des betreffenden Hodens kommen kann. Dann wird das Peritoneum nach medial abgedrängt und die Vasa iliaca dargestellt. G. Dostal nimmt an, daß von der präparatorischen Sorgfalt im Gebiet der Iliacalgefäße, besonders im Hinblick auf die begleitenden Lymphgefäße, die Häufigkeit der Entstehung von Lymphocelen abhängt. Früher wurde die termino-terminale Anastomose der Transplantatnierenarterie mit der A. iliaca interna an unserer Klinik bevorzugt, in den letzten Jahren wird aber routinemäßig die termino-laterale Anastomose der A. renalis mit der A. iliaca communis oder der A. iliaca externa ausgeführt.

Abbildung 2: Termino-laterale Anastomose zweier Nierenarterien mit gemeinsamen Aortenpatch mit der A. iliaca externa



Es scheint, daß bei Männern die Unterbindung der peripheren

Äste der A. iliaca interna infolge einer End/End-Anastomose, durch die verminderte Blutzufuhr zum Penis, zu einer erhöhten Frequenz von Impotentia erigendi führen kann (4). Deshalb sollte bei einer eventuellen Zweittransplantation die End/Seit-Anastomose mit der A. iliaca externa favorisiert werden. Bei der End/Seit-Anastomose ergibt sich, schon aus der Bedeutung des Gefäßes für die Versorgung der unteren Extremität, eine starke Gefährdung im Hinblick auf mögliche infektiöse Arro-dierungen oder andere Blutungskomplikationen. Besonders wichtig ist die genaue Längenadaptation der Arterien und Venen des Transplantates, um ein Kinking oder eine Torquierung der Gefäße zu vermeiden und somit einer Stenosierung mit eventuell folgender Thrombosierung vorzubeugen.

Der Verlust an Nierentransplantaten durch technische Probleme beträgt laut 12. Bericht der "Human Renal Transplant Registry" doch immerhin noch 10%.

Von den verschiedenen Möglichkeiten die ableitenden Harnwege zu rekonstruieren, findet in unserer Klinik die extravesikale Uretero-Neocystostomie nach Politano-Leadbetter in der von Röhl modifizierten Form Anwendung. Dabei verläuft der Spender-ureter durch einen durch die Blasenmuskulatur des Empfängers gebildeten schrägen Tunnel im Sinne einer Antirefluxplastik zur Blasenschleimhaut. Die Anastomose wird für acht Tage mit einem 6-Charriere Polyäthylen-Splint gesichert, der Urin für 10 Tage transurethral abgeleitet. Durch die extravesikale Implantation entfällt die breite Eröffnung der Blase, sodaß der liegende Harnröhrenkatheter früher entfernt werden kann.

Es ist besonders wichtig im Hilusgebiet des Transplantates sorgfältig zu präparieren und eine Manschette periureterales Gewebe zu belassen, um die Gefäßversorgung des Ureters zu gewährleisten und urologische Komplikationen, wie Einheilungsstörungen des Ureters an der Blasen-anastomose bis zur Ureternekrose vorzubeugen. Über die optimale Herstellung der ableitenden Harnwege und die optimale Ureter-Blasen-Anastomose bestehen kontroverse Ansichten. So scheint der Gesamtüberblick über mehrere Zentren zu ergeben, daß die Komplikationsrate bei der extravesikal-anastomose höher als bei der endovesikal-anastomose-

se ist. (19)

Die in der Einleitung beschriebenen Vorteile der Nierentransplantation werden allerdings durch perioperative und postoperative urologische, chirurgische und internistische Probleme relativiert. Diese Arbeit dient unter retrospektiver Berücksichtigung des Patientengutes des Klinikum Steglitz dazu, die Ergebnisse der Nierentransplantation unter besonderer Berücksichtigung vaskulärer Komplikationen hervorzuheben.

2.1. Material und Methodik

Im Zeitraum zwischen dem 1.5.1969 und dem 1.9.1981 wurden 200 Nierentransplantationen bei 182 Patienten untersucht. Die Transplantationen erfolgten in Zusammenarbeit mit Eurotransplant als interdisziplinäre Teamarbeit zwischen Nephrologen, Urologen, Gefäßchirurgen, Anästhesisten, Radiologen und anderen Disziplinen unter der Leitung der Nephrologen, die die Organisation, die Betreuung des Empfängerkollektivs, sowie die aktuelle Indikation zur Transplantation vornehmen.

Es wurden in 197 Fällen allogene Leichennieren transplantiert; bei drei Patienten erfolgte die Übertragung einer Spenderniere von einem lebenden Geschwister. Es handelte sich um 162 Ersttransplantationen, um 17 Zweittransplantationen, davon wurden 16 mal beide Transplantationen im Klinikum Steglitz durchgeführt, und um drei Drittransplantationen. Die Patienten unterteilten sich in 105 Männer und 77 Frauen.

Absolute Voraussetzung zur Transplantation war ein negatives Crossmatch zwischen Spender und Empfänger.

Es wurden 95 rechte Nieren und 89 linke Nieren transplantiert. Bei 16 Transplantaten war die Seitenangabe nicht mehr zu erheben. Die Überwiegende Mehrzahl der Nieren wurde mit initialer, hypothermer Schwerkraftperfusion mit einer modifizierten Euro-Collins-Lösung und anschließender Lagerung auf Eis konserviert. In sechs Fällen erfolgte eine maschinelle Dauerperfusion mit der Gambro-Perfusion. Unter diesen sechs Nieren befanden sich zwei Organe, die aus den USA - North Carolina und Alabama, kal-

te Ischämiezeit 49^{30} h und 54^{32} h - stammten, sowie ein Organ aus Großbritannien.

In 149 Fällen (74,5%) fand sich eine einfache arterielle und venöse Versorgung des Transplantates. Die Transplantate mit einer Nierenarterie wurden in 84 Fällen (42%) mit einer End/End- und in 66 Fällen (33%) mit einer End/Seit-Anastomose an den Empfängerkreislauf angeschlossen, die venöse Anastomosierung erfolgte End/Seit. In 51 Fällen (25,5%) lag eine anatomische Gefäßvariante vor, die eine individuelle Anastomosierung notwendig machte. Eine Doppelung der arteriellen Versorgung unterschiedlicher Ausprägung lag bei 34 Transplantaten (17%) vor, davon 23 mal (11,5%) eine doppelte Nierenarterie, 7 mal (3,5%) ein zusätzliches Polgefäß zur Hauptarterie, einmal (0,5%) eine große Hauptarterie und eine kleine Seitenarterie, 2 mal (1%) eine Arterie mit sehr früher Aufzweigung in zwei Äste, einmal (0,5%) zwei getrennte Gefäßpaare (eine dünne Arterie und Vene am unteren Pol und ein dickeres Paar am oberen Pol). In 6 Fällen (3%) lag eine dreifache arterielle Versorgung vor. Eine doppelte Anlage der Nierenvene lag in 9 Fällen (4,5%) vor, eine dreifache Anlage in einem Fall (0,5%). Bei einem Transplantat (0,5%) lag eine kombinierte Mehrfachbildung mit drei Arterien vor, von denen sich zwei an einem gemeinsamen Aortenpatch befanden, und vier Venen an einem gemeinsamen Cava-Patch.

Das Durchschnittsalter der Spender betrug 25 Jahre ($\bar{x} = 25,34$ Jahre - s = 12,69 Jahre - n = 165), es handelte sich um 99 männliche und 63 weibliche Spender, bei 48 Spendern ließ sich das Geschlecht retrospektiv nicht mehr ermitteln. Das Alter variierte zwischen drei und 52 Jahren. 42 Spender hatten ein Alter unter 16 Jahren.

Die kalte Ischämiezeit betrug im Mittel 20^{46} h ($\bar{x} = 1246.75$ min. - s = 524.09 min. - n = 166) und variierte zwischen 3272 min. = 54^{32} h (das Organ stammte aus den USA) und 141 min. = 2^{21} h. Bei zwei Lebendspendertransplantationen entfiel die kalte Ischämiezeit.

Die warme Ischämiezeit betrug im Mittel 34 min. ($\bar{x} = 34.19$ min. - s = 11.77 min. - n = 183) und bewegte sich zwischen 18 min.

und 90 min.

Das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug im Mittel 36 Jahre ($\bar{x}$ = 36,73 Jahre - s = 9,49) und variierte zwischen 11 und 61 Jahren. Sieben der Patienten wiesen ein Alter unter 16 Jahren auf.

Als Grunderkrankung lagen vorwiegend glomeruläre Nierenerkrankungen vor; so wurde in ca. 54% der Fälle die Diagnose einer chronischen Glomerulonephritis gestellt, die in ca. 30% dieser Fälle histologisch gesichert wurde. In den letzten Jahren wurden aber doch in zunehmendem Maße chronisch interstitielle Nephritiden, insbesondere auch im Sinne einer Analgetikanephropathie diagnostiziert. Bedenkt man, daß auch bei einem Großteil der chronischen Glomerulonephritiden die Diagnose klinisch gestellt wurde, läßt sich noch eine größere Dunkelziffer annehmen. Die dritthäufigste Gruppe der Grunderkrankungen war die große Gruppe der kongenitalen Dysplasien des Urogenitaltraktes mit 7.1%, gefolgt von der diabetischen Nephrosklerose mit 3.8% und der terminalen Niereninsuffizienz infolge einer malignen Hypertonie mit 2.2%. Seltener Grunderkrankungen machten etwa 6.6% der Fälle aus. Einen genaueren Überblick gewährt Tabelle 3.

Als Immunsuppressiva fanden in diesem Beobachtungszeitraum routinemäßig Azathioprin (1,5 - 2 mg/kg KG) und Steroide Anwendung als Basismedikation, wobei im Laufe der Jahre das Therapieschema im Sinne einer Verminderung der Steroidbasismedikation öfter umgestellt wurde. Vor allem die Steroiddosen in den ersten zehn Tagen post transplantationem wurden deutlich gesenkt. Aber auch die Behandlung der Rejectionskrisen wird in letzter Zeit mit geringeren Steroiddosen angegangen (1,76). Zur Behandlung der akuten Abstoßungskrise haben sich die sogenannten "Grammstöße" 1000 mg 6-Methyl-Prednisolon für die Dauer von drei Tagen bewährt.

Tabelle 3

Grunderkrankungen bei 200 Nierentransplantationen

Anzahl der Patienten	n = 182
chronische Glomerulonephritis, histologisch gesichert	- 30
chronische Glomerulonephritis, klinische Diagnose	- 69
chronische Pyelonephritis	- 18
chronisch interstitielle Nephritis einschließlich Analgetikanephropathie	- 13
kongenitale Dysplasien des Urogenitaltraktes	- 13
diabetische Nephrosklerose	- 7
maligne Nephrosklerose	- 4
IgA-Nephritis Berger	- 1
postpartale Nierenrindennekrose	- 1
Schrumpfnieren nach alter inkompletter Nierenrindennekrose nach septischem Abort	- 1
terminale Niereninsuffizienz bei HUS	- 2
primäre Oxalose Typ I	- 1
Nierenamyloidose bei familiärem Mittelmeerfieber	- 1
terminale Niereninsuffizienz bei Sarkoidose	- 1
Purpura Schoenlein-Hennoch	- 1
systemischer Lupus erythematodes	- 1
Wegener'sche Granulomatose	- 1
Goodpasture Syndrom	- 1
nicht eruierbar	- 16

2.2 Ergebnisse

In den letzten Jahren war eine Zunahme der Transplantationsfrequenz zu verzeichnen, wobei die Einjahres-Transplantatüberlebensrate stetig zugenommen hat und nunmehr ca. 70% der Transplantate länger als ein Jahr ihre lebenserhaltende Funktion aufrecht erhalten. Die Transplantatüberlebensrate während der ersten sechs Monate nach Transplantation liegt um 90%. (1)

In 25 Fällen (12,5%) erfolgte überhaupt keine ausreichende Funktionsaufnahme, in 119 Fällen (59,5%) mußte die Hämodialysebehandlung zunächst über einen unterschiedlich langen Zeit-

raum fortgeführt werden. In 49 Fällen (24.5%) kam es zu einer primären Funktionsaufnahme mit konsekutivem Absinken der harnpflichtigen Substanzen in den Normbereich. Bei sieben Transplantaten läßt sich retrospektiv nichts mehr über die Funktionsaufnahme aussagen. Es wurden nur in seltenen Fällen die Kriterien einer low-risk-Niere erfüllt, d. h. warme Ischämiezeit unter 20 min., kalte Ischämiezeit unter 450 min., O₂-Versorgung des Spenders vor Entnahme der Nieren, weitgehend unkompliziertes Gefäßsystem, möglichst identische HLA-Übereinstimmung.

Im postoperativen Verlauf nach Transplantation traten insgesamt in 37 Fällen (18.5%) Wundheilungsstörungen auf, die von einfacher sekundärer Wundheilung bis zu tiefliegenden Abszessen mit Fistelbildung, z. T. bis zum Transplantatlager reichend, variierten.

Tabelle 4

Postoperativer Verlauf nach der Nierentransplantation

Wundheilungsstörungen	n = 37
sekundäre Wundheilung	- 17
sekundäre Wundheilung mit Narbenfistel	- 7
sekundäre Wundheilung mit Platzbauch	- 4
oberflächliche Abszesse und Phlegmonen	- 5
tiefliegende Abszesse mit Fistelbildung	- 3
Nahtdehiszenz nach Appendektomie	- 1

Bei 19 Patienten traten insgesamt 20 Urinfisteln auf, entsprechend einer Häufigkeit von 9.5%, bei zwei Patienten z. T. rezidivierende Lymphzysten. Ureterstenosen wurden bei drei Patienten beobachtet, davon einmal mit klinisch schwerem Verlauf.

Aufgrund einer urologischen Komplikation wurde weder das Leben eines Patienten noch ein Transplantat verloren.

Gastrointestinale Komplikationen traten in 16.5% der Fälle bei 33 Patienten auf. 21 von diesen 33 Patienten wiesen dabei Erosionen und/oder Ulcerationen des oberen Gastrointestinaltraktes auf. 11 dieser Patienten erlitten eine obere gastrointestinale Blutung mit einer Letalität von 64%.

Desweiteren wurden vier Pankreatitiden diagnostiziert. Als finale Komplikation, infolge einer gastrointestinalen Komplikation auftretend, entwickelte sich in vier Fällen eine Peritonitis. Die Gesamtletalität bei diesen 33 Patienten betrug 30.3%.

Vaskuläre Komplikationen traten in Form einer hämodynamisch wirksamen Transplantatnierenarterienstenose (TNAS) insgesamt 27 mal (13.5%) in 26 Transplantaten, 13 mal (6.5%) in Form einer Transplantatnierenarterien-, sowie 4 mal (2%) in Form einer Transplantatnierenvenenthrombose auf. Vier Patienten mit einer TNAS verloren ihr Transplantat durch eine Thrombosierung der Arterie. Alle Patienten mit einer Transplantatnierenarterien- oder Transplantatnierenvenenthrombose büßten ihr Transplantat ein.

Bei 102 Transplantaten war die Hauptursache des Transplantatverlustes in 52 Fällen (51%) eine hyperakute, akute oder chronische Abstoßungsreaktion. Als zweithäufigste Ursache imponierte ein Verschluß der Transplantatgefäße in 20 Fällen (19.6%), dies beinhaltet sowohl arterielle als auch venöse Verschlüsse unterschiedlicher Ätiologie. Die dritthäufigste Ursache des Transplantatverlustes war schließlich der Tod des Transplantatempfängers mit funktionsfähigem Transplantat in 17 Fällen (16.7%).

Tabelle 5

Ursache des Funktionsverlustes bei 102 Nierentransplantaten

hyperakute, akute, chronische Abstoßung	- 51
akute Abstoßung und Oxalose im Transplantat	- 1
chronische Glomerulonephritis des Transplantates	- 3
HUS im Transplantat	- 3
Verschluß der Transplantatgefäße	- 20
massive Nachblutung	- 2
massive Blutung bei Infektion	- 1
Infektion des Transplantates	- 2
keine Funktionsaufnahme (1 mal Konservierungsschaden)	- 2
Tod des Empfängers mit funktionsfähigem Transplantat	- 17

Bei den Komplikationen nach Transplantatektomie imponierten

zunächst die lokalen Komplikationen, die in einer Anzahl von 26 Fällen (30.6%) durch sekundäre Wundheilung und Wundinfektionen, einschließlich einer retroperitonealen Phlegmone mit akuter Peritonitis bedingt waren. An zweiter Stelle finden sich generalisierte Infektionen in 17 Fällen (20%). Eine sehr ernste Komplikation war die Nachblutung im OP-Gebiet, bedingt z. B. durch infektiöse Arroddierung der Iliacalgefäße, undichte ehemalige Anastomosen, die in 6 Fällen auftrat (7.0%).

Tabelle 6

Komplikationen bei bzw. nach 85 Transplantatnephrektomien

lokale Komplikationen

sekundäre Wundheilung	- 17
Wundinfektion	- 7
Abszeß in der Fossa iliaca	- 1
retroperitoneale Phlegmone - akute Peritonitis	- 1

mech. Ileus, gangränöse Entzündung der Bauchdecke, Blutung	- 1
Ulcusperforation	- 1

Blutung durch Verletzung der A. und V. iliaca externa	- 1
massive Nachblutung im OP-Gebiet	- 6
Blasenblutung	- 1

systemische Komplikationen

septische Temperaturen	- 14
Cytomegalie-Infektion	- 1
Pneumonie	- 2

Über die Todesursache von 39 Patienten mit einem funktionierenden Transplantat oder im Anschluß an die Transplantatnephrektomie gibt die nachfolgende Tabelle 7 Aufschluß. Acht von sieben Patienten mit funktionsfähigem Transplantat (47%) verstarben an einer schwerwiegenden infektiösen Komplikation, in zwei Fällen in Kombination mit gastrointestinalen Komplikationen, weitere fünf (29.4%) hauptsächlich an einer gastrointestinalen Komplikation, kardiovaskuläre Ursachen waren für 17.6% der Todesfälle verantwortlich. Im Gegensatz dazu war die To-

desursache bei 12 Patienten mehr als drei Monate nach der Explantation in elf Fällen (92%) durch kardiovaskuläre Komplikationen bedingt. In den folgenden Kapiteln sollen die einzelnen Komplikationen genauer dargestellt werden.

Tabelle 7

Todesursache bei 39 Patienten mit einem funktionsfähigen Transplantat oder im Anschluß an die Transplantatnephrektomie

Todesursache bei 17 Patienten mit funktionsfähigem Transplantat

septischer Schock	- 5
schwere virale Meningo-Encephalitiden	- 3
obere gastrointestinale Blutung	- 2
hämorrhagische Pankreatitis	- 1
Peritonitis und Herz-Kreislauf-Versagen	- 2
Herzrhythmusstörungen	- 1
Apoplexie	- 1
fulminante Lungenembolie	- 1
nicht eruierbar	- 1

Todesursache bei zwei Patienten innerhalb von 48 h nach der Explantation

Herz-Kreislauf-Versagen	- 2
-------------------------	-----

Todesursache bei 8 Patienten innerhalb von drei Monaten nach der Explantation

E. coli Sepsis	- 1
Ileus, gangränöse Bauchdeckenentzündung, Blutung	- 1
Pankreatitis	- 1
Peritonitis	- 2
Herzrhythmusstörungen	- 2
Apoplexie	- 1

Todesursache bei 12 Patienten mehr als drei Monate nach der Explantation

Herz-Kreislauf-Versagen	- 8
Apoplexie	- 3
Staphylokokkensepsis	- 1

3. Urologische Komplikationen

Über die nicht primär infektiös bedingten urologischen Komplikationen gibt die folgende Tabelle 8 Auskunft.

Tabelle 8

Nicht infektiös bedingte urologische Komplikationen bei
200 Nierentransplantationen

Fistelbildungen im Nierenbecken-Harnleiter-Blasenbereich

	n = 20
Nierenbeckenfistel	- 1
Ureterfisteln und Ureternekrosen	- 6
Rezidiv einer Ureterfistel	- 1
Fisteln im Bereich des uretero-vesikalen Überganges	- 9
persistierende Urinfisteln nach suprapu- bischer Harnableitung	- 2
Urinfistel nicht genauer lokalisierbar	- 1

weitere Komplikationen n = 10

Ureterstenosen	- 3
rezidivierende Lymphzysten	- 2
rezidivierende Harnwegsinfekte bei Urethrastranose	- 2
massive Hämaturie nach Transplantatbiopsie	- 2
massive Hämaturie mit Koagelbildung im Transplantatureter und fieberhaftem Harnstau	- 1

In unserem Krankengut traten insgesamt 20 Fistelbildungen im Nierenbecken-Harnleiter-Blasenbereich bei 19 Patienten auf, entsprechend einer Häufigkeit von 9.5%, drei Ureterstenosen (1.5%) und zwei rezidivierende Lymphzysten (1%).

Von den 20 Urinfisteln traten 18 primär auf und wurden bis zum 40. postoperativen Tag diagnostiziert, die meisten innerhalb von 14 Tagen. Bei einer Fistel handelte es sich um eine sekundäre Urinfistel, die sich nach einer Ureterotomie bei Ureterstenose fast fünf Monate nach Transplantation bildete. Bei einer weiteren Fistel handelte es sich um das Rezidiv einer ureterocutanen Fistel.

In 12 Fällen bei elf Patienten konnte die Fistel durch eine konservative Therapie zur Ausheilung gebracht werden. Bei acht Patienten waren insgesamt zehn operative Eingriffe notwendig.

(Tabelle 9)

Tabelle 9

operative Maßnahmen bei acht Patienten mit einer Urinfistel	n = 10
Übernähung des Lecks	- 4
Boari-Plastik	- 3
Nierenbecken-Nierenbecken-Plastik	- 2
erneute Ureteroneocystostomie	- 1

Von den zehn operativen Eingriffen brachten zwei in kurzer Zeit einen guten Erfolg im Sinne einer komplikationslosen Abdichtung des Lecks (eine Nierenbecken-Nierenbecken-Plastik und eine Boari-Plastik). Bei vier Patienten bestand zunächst weiterhin eine Urinfistel, die sich später aber spontan verschloß. Ein Patient verlor das Transplantat 14 Tage nach der Übernähung der Anastomose aufgrund einer arteriellen Blutung aus einem ehemals ligierten Ast der A. iliaca interna, sowie einer Transplantatnierenvenenthrombose und einer Ureternekrose. Um die Urinfistel eines weiteren Patienten zur Abheilung zu bringen waren insgesamt drei Operationen notwendig (eine Boari-Plastik, darauf folgend eine Nierenbecken-Nierenbecken-Plastik und letztendlich eine erneute Revision der Anastomose mit Übernähung).

Fünf Patienten erlitten z. T. schwere Begleitkomplikationen. Bei einem Patienten kam es nach erneuter Ureteroneocystostomie zur Ausbildung eines Ascites, wahrscheinlich bedingt durch Urin, der durch einen intraoperativ gesetzten Peritonealdefekt in die Bauchhöhle gelangte. Es entleerte sich außerdem massiv Urin über die Operationswunde. Schließlich war die Anlage einer Sekundärnaht wegen Platzbauch notwendig. Bei einem Patienten kam es 14 Tage nach Übernähung der Ureter-Blasanastomose zu einer Nekrose des gesamten Harnleiters. Inwiefern das Geschehen durch eine mechanische Kompression der Transplantatvene und des Transplantatureters durch das Hämatom mit konsekutiver Nekrose des Ureters und Nierenvenenthrombose bedingt war, oder ob vielleicht eine Rejection ursächlich verantwortlich war, ist schwer abzuschätzen. Ein Patient hatte rezidivierende Bauchdeckeninfiltrationen mit Urin und darauffolgenden rezidivierenden Fieberan-

fällen. Aufgrund dieser Urinphlegmone kam es zu einer sekundären Wundheilung. Bei zwei weiteren Patienten kam es zur Ausbildung von Narbenfisteln mit Verlust interstitieller Flüssigkeit.

Von den beobachteten Stenosierungen des Ureters nahm eine einen schweren Verlauf. Innerhalb dreier Wochen entwickelte sich die ureterovesikale Stenose, die mittels eines i.v.-Urogrammes nachgewiesen wurde. Es kam im weiteren Verlauf zur Ausbildung einer hochfieberhaften Harnstauungsniere. Knapp fünf Monate nach Nierentransplantation wurde als Therapie eine Ureterotomie vorgenommen, mit Drainage und Einlegen einer Harnleiterschiene. Intraoperativ war eine perirenale Eiteransammlung in mehreren perirenaln Höhlen festzustellen. Die Ureterstenose war bedingt durch massive entzündliche Verwachsungen und Verbackungen des Transplantates, Harnleiters und der Gefäße mit der Umgebung. Postoperativ kam es zur Urinextravasation aus einer Nierenbeckenfistel, die vielleicht traumatisch bedingt war. Diese Fistel heilte spontan ab.

Bei den beiden Patienten, bei denen sich innerhalb zweier Monate eine Lymphzyste von 1,5 l bzw. 2,5 l Flüssigkeitsinhalt entwickelte, waren z. T. mehrere Operationen notwendig, die aber ohne größere Komplikationen vorgenommen werden konnten. Als Therapie wurde die Excision der Zyste, soweit wie möglich, mit Drainage, sowie Spülungen mit Silbernitrat und Rivcinol vorgenommen. Bei einer Patientin kam es zu einem starken Anstieg der Diurese auf 3,5 l/d und einer Verminderung der Ödeme in der unteren Körperpartie als Hinweis auf die ehemalige Lymphabflußstörung, einer Gewichtsreduktion um 4 kg, darüberhinaus zu einem Abfall des Serumkreatinins von 150 Mikromol/l auf 115 Mikromol/l. Auch bei der anderen Patientin war eine Besserung des klinischen Zustandes zu verzeichnen.

Bei den zwei aufgeführten Patienten, die rezidivierende Harnwegsinfekte bei Urethrastenose entwickelten, wurde eine Urethrotomia interna vorgenommen.

In Zusammenhang mit der Transplantation, d. h. als prophylaktische Maßnahme vor der Transplantation, oder als therapeutische Maßnahme im Transplantationsintervall erfolgten insgesamt

15 Nephrektomien. Über die Indikation zur Nephrektomie wurde oben berichtet.

Kein Patient verstarb an den Folgen einer isolierten urologischen Komplikation. Es erfolgte auch kein Transplantatverlust.

Zur Rekonstruktion der ableitenden Harnwege stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, mit den ihnen eigenen unterschiedlichen Komplikationsraten. So sind zu unterscheiden die Pyelopyelostomie, die Pyeloureterostomie, die Ureteroureterostomie und als Modifikation der Ureteroneocystostomie die endovesikale und die extravasikale Ureteroneocystostomie.

Es scheint die Ureteroneocystostomie, deren extravasikale Modifikation im Klinikum Steglitz routinemäßig angewendet wird, dasjenige operative Verfahren mit der geringsten Komplikationsrate zu sein, die sich durchschnittlich um die 10% beläuft (16). Auch G. Dostal bestätigte dies beim Vergleich der Inzidenz urologischer Komplikationen in Abhängigkeit von der Art der Rekonstruktion der ableitenden Harnwege an vier Zentren. Er untersuchte weiterhin die Häufigkeit der Komplikationen in Relation zur Art der Ureteroneocystostomie und kommt zu dem Ergebnis, daß die endovesikale Ureteroneocystostomie zu bevorzugen ist. (19) Dies steht im Gegensatz zur Erfahrung von McDonald et al (42). Die anderen oben angeführten Verfahren werden nur noch im Falle eines zu kurzen Spenderureters angewendet, der entweder vor Transplantation oder etwa sekundär infolge einer distalen Ureternekrose zu kurz ist.

Urologische Komplikationen, als deren schwerwiegendste Vertreter wohl, in abnehmender Häufigkeit, die Fistelbildungen in den ableitenden Harnwegen, die Ureterstenosen und die Lymphzysten zu nennen sind, gehören zwar nicht zu den häufigsten Komplikationen, stellen aber für den durch die Immunsuppression gefährdeten Empfänger unter Umständen eine große Gefahr dar. In der Literatur wird eine Inzidenz der Ureterfisteln von durchschnittlich 3-10% angegeben. Beim Patientengut von Salvatierra et al war bei 540 Transplantaten seit 1968 eine Inzidenz von 0,5% zu verzeichnen. (61)

Für die Verursachung einer Urinfistel werden in der Literatur hauptsächlich drei unterschiedliche Mechanismen angegeben.

1. Die verwendete Methode bei der Ureteranastomose,
2. die Traumatisierung des Spenderureters bei der Entnahme unter mangelnder Berücksichtigung der Gefäßversorgung,
3. die Abstoßungsreaktion mit möglicher Ureternekrose.

Die Blutversorgung des Ureters hat verschiedene Ursprünge mit freien Anastomosen in der Adventitia des Ureters. Der Ureter einer transplantierten Niere erhält seine arterielle Versorgung nur noch von Ästen der Nierenarterien, die im Hilusgebiet das Hauptgefäß verlassen. Daraus ergibt sich auch eine besondere Anfälligkeit im Hinblick auf Durchblutungsstörungen, seien sie durch eine Traumatisierung der ureteralen Gefäßversorgung durch Manipulation im Hilusgebiet bedingt, oder durch eine Verschlechterung der Mikrozirkulation in der Rejectionskrise.

Bei unseren Patienten war in sieben Fällen eine Rejection in unmittelbarer zeitlicher Nähe zur Diagnose der Urinfistel festzustellen. In zwei Fällen erfolgte die Diagnose einer Rejection zeitlich nach der Diagnose der Urinfistel. Es ist sicherlich schwierig, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Rejection und dem Auftreten einer Urinfistel zu beweisen, bedenkt man, daß der genaue Anfang einer Rejection bzw. der Beginn einer Urinextravasation sehr schlecht klinisch zu ermitteln sind und daher auch schlecht miteinander in Beziehung gesetzt werden können, zumal auch andere potentiell ursächliche Mechanismen gleichzeitig vorliegen können. So kam eine der Transplantatnieren aus der Gruppe mit Auftreten einer Rejection in zeitlicher Nähe aus dem US-Bundesstaat Alabama und war mittels maschineller Dauerperfusion für 54³² h konserviert worden. In einem weiteren Fall war das Transplantat durch die Spenderklinik schlecht vorbereitet. Ein dritter Fall wurde schließlich durch die intraoperative Thrombosierung der A. iliaca interna kompliziert, die eine TEA nötig machte. Durch die oben genannten Vorkommnisse, die eine Vorschädigung der Blutversorgung des Ureters möglich erscheinen lassen, könnte eine Einheilungsstörung des Ureters in die Blase, bzw. eine Urinfistel anderer Lokalisation durch-

aus auch erklärt werden. Bei zwei Patienten aus dieser Gruppe kam es zu einer Fistelbildung durch die Blasenwand, die eine ursächliche Beteiligung einer Rejection unwahrscheinlich machen. In den verbleibenden zwei Fällen könnte eine Rejection eine Rolle gespielt haben, da sie in Hinsicht auf die Vorbereitung des Transplantates sowie auf die Transplantation selbst unauffällig waren.

Bei Vorliegen multipler Gefäße berichteten Samson und Mitarbeiter sowohl über einen sechsfachen Anstieg vaskulärer Thrombosen als auch über einen deutlichen Anstieg urologischer Komplikationen. Salvatierra et al weist darauf hin (61), daß die Inzidenz von Urinfisteln auch in Abhängigkeit von der Anzahl der Nierenarterien gesehen werden muß. Diese Beobachtungen wurden von G. Dostal anhand seines Krankengutes nicht bestätigt. (19)

Vier der 19 Patienten (21%) wiesen eine Doppelbildung der A. renalis auf, die jedoch problemlos an den Empfängerkreislauf angeschlossen werden konnten. Die Häufigkeit an arteriellen Doppelbildungen ist nicht höher als im Gesamtkrankengut.

Als Ursache der Ureterfisteln ohne zeitliche Nähe einer Rejection müssen sowohl technische Schwierigkeiten als auch eine Vortraumatisierung angeschuldigt werden, so war z. B. bei einem Transplantat der Gefäß- und Ureterenstiel stark vereist. Ein locus minimae resistantiae stellte dabei die Ureter-Blasenanastomose dar, an der 9 von 20 aufgetretenen Fisteln (45%) lokalisiert waren.

In der Diagnostik bereitete die Urinfistel im allgemeinen keine Schwierigkeiten. Die Symptomatik beginnt allgemein mit Schmerzen im Rücken und nachfolgend im linken Unterbauch, bedingt durch die retroperitoneale Urininfiltration. Ein deutlicher Hinweis ist die Entleerung von Urin über die Operationswunde. Ein klärend ausgeführtes i.v.-Urogramm läßt das Paravasat dann deutlich erkennen. Die Behandlung einer Urinfistel kann zunächst konservativ erfolgen, dies ist auch die Erfahrung von Eigler et al (40). Seit im Klinikum Steglitz die Schienung der ureterovesikalen Anastomose mit einem 6-Charrière Polyäthylen-Splint, der transvesikal herausgeleitet wird, vorgenommen wird,

erscheint die Frequenz der Urinfisteln deutlich reduziert.

(1)

Die Diagnostik der Ureterstenose ist wesentlich komplizierter, da vor allem die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einer akuten Rejectionskrise Schwierigkeiten bereiten kann. Die Symptomatik einer Ureterstenose besteht in einem Rückgang der Diurese, auch wechselnden Diureseleistungen in Abhängigkeit von der Körperlage, in Spannungs- oder Druckgefühl über dem Transplantat, in einem Anstieg des Kreatinins und Fieber bei Harnstau. Bei guter Diurese kann ein i.v.-Urogramm Aufschluß bringen. In letzter Zeit erscheint auch die Sonographie als hilfreich, da durch sie das aufgestaute Nierenbecken erkannt werden kann.

Die Inzidenz von Lymphzysten wird in der Literatur mit 2-18% angegeben. (38) Auch die Lymphzyste kann eine Rejectionskrise vortäuschen, da es aufgrund des Kompressionsdruckes der Zyste auf die Transplantatnierengefäße sowie den Transplantatureter zum Rückgang der Diurese aufgrund eines Harnstaus mit konsekutivem Anstieg der Serumkreatininkonzentration kommt; außerdem kommt es je nach Ausprägung der Lymphzyste zu einer zunehmenden Schwellung im Unterbauch und praetibialen Ödemen als Ausdruck des Lymphstaus. Auch die Entwicklung einer Hypertonie ist in einzelnen Fällen beschrieben worden. Zur weiteren Diagnostik leistet die Sonographie einen wertvollen Beitrag, auch die Infusionsurographie ist differentialdiagnostisch nützlich, aufgrund indirekter Verdrängungszeichen sowie einer möglichen Stauung der Ureteren in der Spätaufnahme. Intraoperativ ist die intravenöse Gabe von Indigocarmin ratsam, um ein Urinleck auszuschließen. Um einer Lymphzyste vorzubeugen, empfehlen H.M. Lee et al (38) wie auch G. Dostal et al eine sorgfältige Ligation des Gewebes um die Vasa iliaca externa. Als ein operatives Vorgehen mit guten therapeutischen Erfolgen ist die intraabdominale Marsupialisation beschrieben.

4. Gastrointestinale Komplikationen

In unserem Patientengut traten bei 33 Patienten (16,5,%) im Transplantationsintervall schwerwiegende, z. T. multiple gastrointestinale Komplikationen auf, über deren Art die nachfolgende Tabelle 1o Auskunft erteilt.

Tabelle 1o

Gastrointestinale Komplikationen bei 33 nierentransplantierten Patienten

Erosionen und/oder Ulcerationen des oberen Gastrointestinaltraktes	- 21
Oesophagitiden	- 5
Pankreatitiden	- 4
Peritonitiden	- 4
Echinokokkus zystikus	- 1
Cholezystitis	- 1
Appendizitis	- 1
Salmonellencoxitis	- 1

Besonderes Augenmerk soll im folgenden auf die Patienten mit Erosionen und/oder Ulcerationen im oberen Gastrointestinaltrakt verwendet werden; dies sind 21 der 33 Patienten (64%).

Blutungen aufgrund von Erosionen und/oder Ulcerationen bzw. Perforation eines Ulcus traten insgesamt bei 11 der 21 Patienten auf (52%). Sieben Patienten verstarben an den Folgen der Perforation oder Blutung. Die Gesamtletalität in der Gruppe der Patienten mit Ulcerationen und/oder Erosionen betrug 33%. Die Letalität in der Gruppe der Ulcuspatienten mit Perforation oder Blutung betrug 64%.

Die Ulcerationen und/oder Erosionen waren, wie die folgende Tabelle 11 zeigt, lokalisiert.

Tabelle 11

Lokalisation von Erosionen und/oder Ulcerationen
bei 21 Patienten

im Magenbereich	n = 6
komplette Erosion	- 4
Ulcus ventriculi	- 2
im Bereich des Pylorus und Bulbus duodeni	n = 9
Ulcus ad pyloricum	- 1
Erosio ad pyloricum	- 1
komplette Erosion im Bulbusbereich	- 1
Ulcus duodeni	- 6
im Bereich des Magens und Bulbus duodeni	n = 5
erosive Gastroduodenitis	- 4
Ulcera duodeni und hämorrhagische Gastropathie der proximalen Magen- hälfte, Adhäsionen der Bulbushin- terwand mit dem Pankreas	- 1
gastrointestinale Blutung nicht lokalisierbar	n = 1

Bis auf zwei Fälle traten die Komplikationen in der Frühphase nach der Transplantation bis spätestens zum vierten postoperativen Monat auf. Bei einem Patienten traten Erosionsblutungen im Bereich des Magens 17 Monate nach Nierentransplantation auf. Bei einem weiteren Patienten wurde bei der Explantation zwei Jahre nach der Nierentransplantation ein perforiertes Ulcus duodeni festgestellt, welches eine Übernähung und Drainage notwendig machte. Sieben Patienten mit einem, entweder durch eine Blutung oder eine Perforation schwer komplizierten Ulcus, wurden insgesamt neun Operationen im Sinne der verschiedenen Verfahren der Ulcuschirurgie unterworfen. Acht von den neun Operationen wurden vor 1977 ausgeführt. Eine Operation, es handelte sich hierbei um eine Ulcusemsteckung mit Pyloromyoplastik nach Heinicken-Miculicz und proximal selektiver Vagotomie nach Hedenstedt, war 1980 notwendig. Insgesamt waren bei neun Patienten mit gastrointestinalen Komplikationen 14 operative Eingriffe erforderlich, die in der

nachfolgenden Tabelle 12 dargelegt werden.

Tabelle 12

Aufgrund von gastrointestinalen Komplikationen notwendig gewordene operative Eingriffe bei neun Patienten n = 14

Umstechung von Erosionen und Fundoplikatio des Oesophagus	- 1
Übernähung eines perforierten Ulcus duodeni und Drainage	- 1
Ulcusumstechung und Pyloromyoplastik nach Heinicken-Miculicz und proximal-selektive Vagotomie nach Hedenstedt	- 1
Magenteilresektion nach Billroth I, davon einmal mit trunculärer Vagotomie	- 3
Magenteilresektion nach Billroth II	- 2
totale Magenresektion mit Oesophago-Jejunostomie nach Roux	- 1
Appendektomie	- 1
Cholezystektomie	- 1
Exstirpation einer Echinokokkuszyste	- 1
Transplantatentfernung wegen Peritonitis	- 1
Laparotomie bei akutem Abdomen bei Pankreatitis	- 1

Über die bei diesen Operationen aufgetretenen Komplikationen gibt Tabelle 13 Auskunft.

Tabelle 13

Komplikationen bei den operativen Eingriffen

fortbestehende gastrointestinale Blutung	- 4
Peritonitis	- 2
Abszeß im Bauchraum, septischer Schock, schwere Gerinnungsstörung	- 1
retroperitoneale Phlegmone	- 1
Einriß der oberen Magenhälfte	- 1

Von sieben einer Operation unterzogenen Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung verstarben vier; zwei von ihnen an einer postoperativ aufgetretenen Peritonitis, ein

Patient an einer hochgradigen Blutungsanämie mit Verbrauchskoagulopathie und Lungenarterienembolie, der letzte Patient schließlich infolge Schocks nach massiver gastrointestinaler Blutung. Außer den oben angeführten Patienten verstarben drei von vier Patienten der Gruppe, die keiner Operation unterworfen wurden.

Neben diesen genannten sieben Patienten verstarben noch drei weitere Patienten an einer gastrointestinalen Komplikation, davon zwei an einer hämorrhagischen Pankreatitis, einer davon bei gleichzeitig vorliegender Hepatitis. Bei einem weiteren Patienten kam es fünf Tage nach einer Zweittransplantation zur Ausbildung eines akuten Abdomens mit allen Anzeichen einer diffusen Peritonitis. Es erfolgte die Freilegung des Transplantates, wobei intraoperativ deutlich wurde, daß eine diffuse Unterbauchperitonitis vorlag. Angesichts des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten erfolgte die Transplantatentfernung und die mediane Laparotomie unter Spülung und Drainage des Bauchraumes. Der Patient verstarb 14 Tage später.

Tabelle 14

Todesursache bei zehn Patienten mit gastrointestinalen Komplikationen

Herz-Kreislauf-Versagen aufgrund einer Peritonitis	- 4
gastrointestinale Blutung	- 1
Blutungsanämie, Verbrauchskoagulopathie, Lungenarterienembolie	- 1
gastrointestinale Blutung, Pneumonie, Herpes-Encephalitis	- 1
terminale Magenblutung, Pneumonie, septischer Schock	- 1
Pankreasnekrose, gastrointestinale Blutung, septischer Schock	- 1
hämorrhagische Pankreatitis	- 1

Dies entspricht einer Gesamtletalität an gastrointestinalen Komplikationen bei 33 Patienten von 30.3%. Von den insgesamt 38 Patienten, die mit einem funktionierenden Transplantat oder im Anschluß an die Explantation in diesem Beobachtungszeitraum

verstarben, war in 10 Fällen (26%) eine gastrointestinale Komplikation eine Hauptkomponente.

Bei zwei Patienten mit gastrointestinaler Blutung wird neben der immunsuppressiven Therapie mit Glucocorticoiden ein zusätzlicher ätiologischer Faktor in einer hochdosierten Therapie mit Heparin infolge einer bestehenden tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose angenommen.

Wegen eines gesicherten Ulcus duodeni sah man bei einem Patienten von einer hochdosierten Rejectionsbehandlung im Hinblick auf eine mögliche Blutung und/oder Perforation ab, sodaß das Transplantat wegen Rejection verloren ging.

Von den vier diagnostizierten Pankreatitiden verursachten zwei zehn bzw. 23 Monate nach Transplantation als Hauptursache den Tod des Patienten. Bei einem dieser Patienten mit einer Transplantatfunktion von 23 Monaten stand eine hochdosierte Rejectionsbehandlung in ursächlichem Zusammenhang mit der Todesursache. Zu erwähnen sind noch die bei diesen 33 Patienten aufgetretenen fünf Oesophagitiden, die bei drei Fällen durch eine Soorbesiedlung bedingt waren.

Gastroenterologische Komplikationen werden in der prozentualen Verteilung der Komplikationen bei Nierentransplantation, nach Infektionen und kardiovaskulären Komplikationen, an dritter Stelle beobachtet. Hierzu zu rechnen sind vor allem die Erosionen bzw. Ulcerationen des oberen Verdauungstraktes mit ihren Komplikationsmöglichkeiten der oberen gastrointestinalen Blutung bzw. Perforation, sowie die Pankreatitis, die Hepatitis und die Komplikationen des unteren Gastrointestinaltraktes, wie z. B. die Perforationen des unteren Gastrointestinaltraktes verschiedener Genese (45).

In den meisten Zentren beträgt die Inzidenz der gastrointestinalen Komplikation 10-15%. Sie sind durch eine hohe Letalität ausgezeichnet; bei Auftreten von Blutung und Perforation beträgt sie bis zu 60% (30). So geben Moore und Hume an, daß die Notfalloperation aufgrund blutender Ulcera die höchste Letalität bei den nierentransplantierten Patienten hat (48). Im Krankengut von Eigler et al (23) war die gastrointestinale Blu-

tung sogar für ein Drittel der Todesfälle verantwortlich.

Laut 12. Bericht der Human Renal Transplant Registry ist die gastrointestinale Blutung in 4.3% Todesursache im Gesamtkrankengut. Dies deckt sich mit der sehr hohen Letalität dieser Patientengruppe auch in unserem Krankengut.

Die Patientengruppe der chronisch Niereninsuffizienten stellt im Hinblick auf gastrointestinale Komplikationen bekannterweise eine Risikogruppe dar. Mit dem Auftreten gastrointestinaler Beschwerden muß hier in 20-60% der Fälle gerechnet werden (62,82), sodaß eine Transferierung dieses Risikos in die Transplantationsgruppe erfolgt, die nun ihrerseits unter zusätzlichen ulcerogenen Einflüssen steht.

Besonders erschwerend wirkt in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß die immunsuppressive Therapie, besonders hier die antiinflammatorische Komponente der Glucocorticoidwirkung, die typische Symptomatik verschleiert und so die Diagnostik kompliziert, wobei wertvolle Zeit verloren geht.

Als ätiologische Faktoren werden verschiedene Mechanismen diskutiert, eine hinreichende Beweisführung ist aber schwer möglich: So wird der Stress-Situation, bezogen auf Dialyse und Transplantation, der urämischen Autointoxikation, dem sekundären Hyperparathyreoidismus, der immunsuppressiven Therapie mit Corticosteroiden, als Ursachengruppe eine große Bedeutung bei der Entstehung von Erosionen und/oder Ulcerationen, sowie bei der Entstehung einer Pankreatitis, zugemessen. Desweiteren werden Gerinnungsstörungen infolge Heparinisierung oder Verbrauchs-koagulopathie mit in die ätiologischen Überlegungen einbezogen. Gerinnungsstörungen aufgrund einer Heparinisierung wegen einer tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose spielten auch bei zwei unserer Patienten eine Rolle.

Die ulcerogene Wirkung der Glucocorticoide wird auf zwei unterschiedliche Faktoren zurückgeführt; einmal läßt sich eine Schwächung der Säureresistenz der Mucosabarriere nachweisen, zum anderen berichten einige Autoren über eine Stimulation der Säureproduktion durch die Steroide.

Das Auftreten der meisten Erosionen und/oder Ulcerationen innerhalb von drei Monaten nach der Transplantation, der Zeit der

höchsten kumulativen Steroiddosierung, sowie die deutlich gesenkte Inzidenz an diesen Komplikationen seit 1977 in unserem Krankengut, legt eine Beteiligung der Glucocorticoide an der Ätiologie dieser Komplikation nahe. Seit 1975 wurde eine deutliche Senkung der kumulativen Steroiddosierung vorgenommen. In neuerer Zeit wird auch die Rejectionsbehandlung den klinischen Erfordernissen im Sinne einer der Schwere der Rejection angepassten Steroiddosierung mit weitaus niedrigeren Steroiddosen vollzogen. Außerdem spricht die häufige Vergesellschaftung eines Ulcus duodeni mit einem Ulcus ventriculi und/oder einer Ulceration des Oesophagus, bei denen eine unterschiedliche Pathogenese vorauszusetzen ist, für eine wichtige ätiologische Beteiligung der Steroide.

Einige Autoren berichteten (78) über einen signifikanten Anstieg der Magensaftsekretion nach Stimulation mit Pentagastrin nach Nierentransplantation im Gegensatz zur Zeit vor der Transplantation; andere Autoren konnten dies nicht nachweisen.

(13)

Einige Autoren vertreten, aufgrund der Erfahrungen mit ihrem Patientengut, die Auffassung, daß eine vorbestehende Ulcuskrankheit und eine Divertikulitis, wegen der erhöhten Gefahr einer Blutung oder Perforation, vor der Transplantation chirurgisch zu versorgen sei. (45) Im Gegensatz dazu gaben Chisholm et al an (14), daß die präoperative Symptomatik, Barium-Kontrastuntersuchungen und die Bestimmung sowohl des basal-acid-output als auch des peak-acid-output keine hinreichende Auskunft über die potentielle Entwicklung einer gastrointestinalen Blutung zu geben vermag. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint die prophylaktische Ulcuschirurgie nicht mehr als gerechtfertigt. An unserer Klinik erfolgt keine prophylaktische Ulcuschirurgie, sondern die prophylaktische und therapeutische Gabe von Antacida, Histamin- H_2 -Rezeptorenblockern und anticholinergen Magensekretionshemmern.

Die Häufigkeit der Pankreatitis wird mit bis zu 7% angegeben, bei einer Letalität dieser Komplikation bis zu 70% (56). Meyers et al berichten über die Pankreatitis als schwere Spätkomplikation nach Transplantation, die bei relativ stabiler

Transplantatfunktion auftritt (45). Auch bei uns traten drei der vier diagnostizierten Pankreatitiden mehr als sechs Monate nach Transplantation auf. Zwei dieser drei Fälle bildeten dabei die Haupttodesursache. In den anderen Fällen war die Pankreatitis mit anderen schweren gastrointestinalen Komplikationen kombiniert und nicht allein für den letalen Verlauf verantwortlich.

Auch bei der Pankreatitis werden unterschiedliche ätiologische Faktoren schwerpunktmäßig diskutiert, wie z. B. die urämische Autointoxikation, Medikamente (z. B. Diuretika und Immunsuppressiva), Infektionen, Hyperparathyreoidismus, maligne Hypertonie und schließlich auch das abdominelle Trauma bei den operativen Eingriffen.

Hepatische Komplikationen wurden in dieser kurzen Übersicht nicht dargestellt. Zu erwähnen ist jedoch eine Hepatitis, die durch das Transplantat auf den Empfänger übertragen wurde. Hepatische Komplikationen variieren nach Literaturangabe zwischen 7% und 60% (38), je nach persönlicher Definition der Autoren. Die ätiologische Diagnose ist oft sehr schwer zu stellen, selbst wenn eine Leberbiopsie durchgeführt worden ist. Ange-schuldigt werden einmal virale Hepatitiden (Hepatitis A, B, non A - non B, Cytomegalie-Virus, Herpes simplex-Virus, Vari-zella Zoster, Epstein-Barr-Virus) und hepatotoxische Medika-mente. So ist z. B. eine Hepatotoxizität des Azathioprins beim Hund in experimentellen Studien nachgewiesen (68). Bei Ver-dacht auf eine Azathioprin induzierte Hepatitis wird Azathio-prin vielerorts gegen Cyclophosphamid in der immunsuppressiven Basistherapie ausgetauscht.

Von den bei 33 Patienten aufgetretenen fünf Oesophagitiden wa-ren drei durch einen Soorbefall bedingt oder mitbedingt. Neben der Superinfektion mit *Candida albicans* spielt jedoch auch der direkte toxische Effekt der Immunsuppression hier eine Rolle, die durch eine Schädigung der Mucosa eine Superinfektion im immunsupprimierten Organismus noch zusätzlich fördert.

5. Gefäßkomplikationen bei 200 Nierentransplantationen

Der folgende Abschnitt soll sich mit den vasalen Komplikationen im Krankengut nierentransplantierte Patienten des Klinikum Steglitz beschäftigen. Bei 200 Nierentransplantationen trat eine vasale Komplikation 27 mal bei 26 Transplantaten in Form einer höhergradigen, hämodynamisch wirksamen Transplantatnierenarterienstenose (TNAS), 13 mal in Form einer Transplantatnierenarterienthrombose (TNAT) und viermal in Form einer Transplantatvenenthrombose (TNVT) auf. Als weitere sehr ernste Komplikation von Seiten der Iliacal- und/oder der Transplantatgefäße sowie des Transplantates selbst, sind Blutungen im Transplantationsgebiet während des Transplantationsintervalls oder kurz nach der Explantation zu nennen, die in 24 Fällen auftraten. Sie waren bedingt durch technische Schwierigkeiten, eine Rejection und/oder traumatisch-ischämische Schädigung des Transplantates sowie Folge einer infektiösen Arrodierung von Gefäßen.

Technische Schwierigkeiten erwiesen sich, neben einer Vortraumatisierung während der Organbereitstellung, einer Rejection oder Infektion, als häufig ursächlich. Sie ergaben sich aus einer arteriosklerotischen Vorschädigung der Empfängergefäße, ungünstigen Größenrelationen, z. B. bei der Transplantation von Kindernieren und durch das Vorhandensein multipler arterieller und venöser Gefäße, die häufig eine individuelle Lösung des Anastomosenproblems notwendig machten. So lag bei 51 der 200 transplantierten Nieren eine Gefäßvariante vor, entsprechend 25.5%.

Die folgende Tabelle 15 gibt noch einmal Auskunft über die aufgetretenen Varianten der Gefäßversorgung der 200 Nierentransplantate, wobei zur jeweilig vorliegenden Variante die Anzahl und Art der aufgetretenen vasalen Komplikationen dargestellt ist. Tabelle 16 gibt dann folgend Auskunft über die Lösung des Anastomosenproblems bei diesen 51 Transplantaten.

Tabelle 15

Anatomische Varianten der Gefäßversorgung von 200 Nierentransplantationen im Hinblick auf spätere vasale Komplikationen

Art der Variante	Anzahl n	insgesamt %	TNVS n	TNAT n	TNVT n
1. Doppelung der arteriellen Versorgung					
a. zwei Arterien, eine Vene	23	11.5	3	3 ^{1x}	1 ^{2x}
b. eine zusätzliche Polararterie	7	3.5	2	-	-
c. eine Arterie mit früher Aufteilung in zwei Äste	2	1.0	-	2 ^{3x}	-
d. eine große Arterie und eine kleine Seitenarterie (extra perfundiert)	1	0.5	-	-	-
e. zwei isolierte Gefäßpaare	1	0.5	1 ^{4x}	-	-
2. dreifache arterielle Versorgung	6	3.0	1 ^{5x}	-	-
3. Doppelung des venösen Abflusses	9	4.5	3	-	-
4. dreifacher venöser Abfluß	1	0.5	-	-	-
5. drei Arterien (davon zwei an einem gemeinsamen Patch) und vier Venen an einem Patch	1	0.5	-	1 ^{6x}	-
insgesamt	51	25.5	10	6	1

(Anmerkungen siehe S. 45)

Tabelle 16 (Ziffern laut Tabelle 15)

Gefäßvarianten und Lösung des Anastomosenproblems

Variante	Operatives Vorgehen/Art der Anastomose	Anzahl
1 a	zwei Arterien mit gemeinsamen Patch End/Seit zwei Arterien werden zunächst doppeltlinientartig verbunden, dann End/Seit mit der A. iliaca interna anastomosiert zwei Arterien, zunächst End/Seit-Anastomose miteinander, dann End/End-Anastomose mit der A. iliaca interna eine Arterie End/End, die zweite Arterie End/Seit eine Arterie mit kleinem Lumen wird ligiert, dann End/End-Anastomose	17 1 2 2 1
1 b	Ligation der Polarterie, verbleibendes Gefäß wird End/End-anastomosiert Ligation der Polarterie, verbleibendes Gefäß wird End/Seit-anastomosiert Polgefäß und Hauptgefäß werden mit gemeinsamen Patch End/Seit-anastomosiert Hauptarterie End/End - Polgefäß End/Seit Hauptarterie End/Seit - Polgefäß End/Seit Vereinigung der Patches des Polgefäßes und der Hauptarterie zu einem gemeinsamen Patch, so- dann End/Seit-Anastomose	2 1 1 1 1 1 1
1 c	A: End/End - V: End/Seit	2
1 d	A: End/End - V: End/Seit	1
1 e	Vv: End/Seit, große Arterie End/End, kleine Arterie End/Seit und zusätzliche Naht an der arteriellen Anastomose	1
2	drei Aa auf einen gemeinsamen Patch End/Seit Hauptarterie End/End, Ligierung der beiden kleinen Gefäße, da intraoperativ eine Beschädigung erfolgte drei Aa (zwei Aa und ein Polgefäß) auf einen Patch, Polarterie ligiert Aa (End/Seit) und V (End/Seit)	4 1 1
3	beide Venen werden mit einem gemeinsamen Patch End/Seit-anastomosiert	8
4	es war nur eine Vene zur Anastomose notwendig	1
4	Aa, Vv End/Seit	1
5	Aa, Vv End/Seit	1

Anmerkungen zu Tabelle 15

- 1x davon einmal Verschluß der unteren Arterie bei gleichzeitiger Rejection
- 2x zusätzlich einmal Verschluß der A. iliaca externa
- 3x Thrombose mit zusätzlicher Blutung aus dem unteren Ast
- 4x Stenosierung der Arterie am oberen Pol um zwei Drittel des Lumens an der Anastomose (röntgenolog. Kriterien)
- 5x Nierenarterienstenose aller drei Gefäße
- 6x Infarzierung des unteren Transplantatpoles, da eine Beschädigung des unteren Polgefäßes intraoperativ erfolgte

Die folgende Tabelle 17 zeigt eine Gegenüberstellung der absoluten Anzahl der TNAS, TNAT und TNVT und ihrer prozentualen Häufigkeit in den verschiedenen, sich hinsichtlich ihrer Gefäßvariationen unterscheidenden Gruppen. Diese Tabelle zeigt eine größere prozentuale Häufigkeit vasaler Komplikationen in der Transplantatgruppe mit multipler Gefäßversorgung. Von besonderem Interesse sind hierbei die Transplantatgruppe mit multipler arterieller Versorgung, entsprechend den Gruppen 1, 2 und 5 der Tabelle 15, und die Transplantatgruppe mit Doppelung der arteriellen Versorgung unterschiedlicher Ausprägung, entsprechend der Gruppe 1 der Tabelle 15. Diese beiden Gruppen sind insofern interessant, da in ihnen, wie die Tabelle 16 darstellt, die unterschiedlichsten Anastomosierungstechniken zur Lösung des Anastomosenproblems ausgeführt wurden. So fällt in diesen beiden Gruppen ein ca. dreifacher Anstieg der TNAT im Vergleich zur Transplantatgruppe mit einfacher Gefäßversorgung auf. Auch die TNAS ist in diesen Gruppen etwa 1.5 mal so häufig.

Auf die Ursachen der einzelnen vasalen Komplikationen, z. B. die Rolle einer eventuellen Vortraumatisierung vor oder während der Transplantation, die sich ergebenden Schwierigkeiten technischer Art, z. B. bei der Anastomosierung multipler Gefäße, die Beteiligung immunologischer oder infektiöser Mechanismen, soll in den folgenden Abschnitten des Kapitels näher eingegangen werden.

Tabelle 17

	Gesamtkranken- gut (n= 200)		keine numerische Gefäßaberration (n = 149)		multiple Arterien und Venen (n = 51)	
	n	%	n	%	n	%
TNAS	27	13.5	17	11.4	10	19.6
TNAT	13	6.5	7	4.7	6	11.8
TNVT	4	2.0	3	2.0	1	2.0

	multiple Arte- rien (n = 41)		Doppelung der arteriellen Ver- sorgung (n = 34)	
	n	%	n	%
TNAS	7	17.1	6	17.6
TNAT	6	14.6	5	14.7
TNVT	1	2.4	1	2.9

5.1. Transplantatnierenarterienstenosen (TNAS)

Bei 200 Nierentransplantationen wurden insgesamt 33 Stenosierungen der Nierentransplantatarterie durch die selektive Transplantatarteriographie diagnostiziert. Davon waren 27 bei 26 Patienten höhergradiger (mehr als 70%ige Einengung der Transplantatarterie) und hämodynamisch wirksam. Die Patientengruppe mit höhergradiger, hämodynamisch wirksamer Stenose der Transplantatarterie ist im folgenden näher dargestellt.

25 der 26 Transplantate wurden durch die hypotherme, initiale Schwerkraftperfusion mit anschließender Lagerung auf Eis konserviert; nur einmal erfolgte eine maschinelle Dauerperfusion mit der Gambro-Maschine für 2²⁵ h.

Über das Alter der Spender, die kalte Ischämiezeit (kIZ), die warme Ischämiezeit (wIZ) und das Alter der Empfänger dieser Gruppe gibt die folgende Tabelle Auskunft.

Tabelle 18

	Patienten mit TNAS		
	$\bar{x}$	s	n
Spenderalter in Jahren	20.67	13.25	24
Empfängeralter in Jahren	33.97	10.64	25
kIZ in h	19 ¹⁷	6 ²⁰	21
wIZ in min.	37	16	23

Das Spenderalter liegt im Mittel um 4.67 Jahre niedriger als im Gesamtkrankengut. Dies ist u.a. darauf zurückzuführen, daß insgesamt in dieser Gruppe die Nieren von neun Kindern im Alter von 3-13 Jahren transplantiert wurden ($\bar{x}$ = 8.56 Jahre - s = 3.28 Jahre - n = 9). Die kalte Ischämiezeit war etwa 1.5 h kürzer als im Gesamtkrankengut und variierte zwischen 8³⁰ h und 27²⁵ h; die warme Ischämiezeit differierte im Mittel kaum von der im Gesamtkrankengut und variierte zwischen 23 min. und 88 min. Die Gefäßvarianten dieser 26 Transplantate sind Tabelle 19 zu entnehmen.

Tabelle 19

Anatomische Verhältnisse bei Nierentransplantaten mit Nierenarterienstenosen höhergradiger Art n = 26

1. einfache arterielle Versorgung n = 20
 - eine Arterie, eine Vene, ein Ureter - 15
 - eine Arterie, ein kleines thrombosiertes Polgefäß, ein Ureter - 1
 - eine Arterie, zwei Venen, ein Ureter - 3
 - eine Arterie, eine Vene, zwei Ureteren - 1
2. zweifache arterielle Versorgung n = 5
 - zwei arterielle Hauptgefäße, eine Vene, ein Ureter - 1
 - eine Arterie, ein Polgefäß mit Patch, eine Vene, ein Ureter - 3
 - eine Arterie, ein Polgefäß, daß aus der A. renalis abgeht, ein Ureter - 1
3. dreifache arterielle Versorgung n = 1
 - drei Arterien, eine Vene, ein Ureter - 1

In 15 Fällen wurde das Transplantat mit der terminoterminalen Anastomose an den Empfängerkreislauf angeschlossen. In neun Fällen erfolgte die terminolaterale Anastomose, in zwei Fällen eine Kombination beider Techniken, bei doppelter Anlage der Transplantatarterie.

Der Gefäßzustand des Empfängers wies zweimal zarte Verhältnisse, 15 mal keinen auffälligen makroskopischen Befund und neunmal deutliche arteriosklerotische Veränderungen auf, die in sechs Fällen eine Teilresektion bzw. Entfernung von Intimaleisten mittels TEA oder Overholt notwendig machte.

Bei den 15 Transplantaten mit End/End-Anastomose traten insgesamt 16 TNAS auf, siebenmal davon eine Stenose an der arteriellen Anastomose, zweimal eine Stenose an der arteriellen Anastomose mit zusätzlichem Nachweis eines Kinking an der arteriellen Anastomose, einmal ein Kinking im Bereich der arteriellen Anastomose mit zusätzlichem Nachweis einer spastischen Nierenarterie, einmal ein Kinking nicht an der Anastomose, sowie fünfmal eine Segmentstenose distal der Anastomose. Bei einer Segmentstenose distal der Anastomose handelte es sich um eine nach einem Jahr aufgetretene Zweitstenose. Der Patient wurde vier Monate nach der Transplantation einer Revisionsoperation mit Saphena-Patch-Plastik wegen einer Stenose, bedingt durch ein poststenotisches Intimakissen, unterzogen. Die Zweitstenose wurde ein Jahr nach der Revisionsoperation diagnostiziert; es handelte sich nicht um ein Rezidiv, sondern um eine 2-3 cm lange hilusnahe Segmentstenose.

Bei den neun Transplantaten mit End/Seit-Anastomose, die zweimal eine doppelte und einmal eine dreifache arterielle Versorgung aufwiesen, lag in insgesamt fünf Fällen eine distale Segmentstenose vor, einmal davon mit zusätzlichem Nachweis eines Kinking, einmal ein Kinking, in weiteren zwei Fällen Anastomosenstenosen, davon wiederum einmal mit zusätzlichem Nachweis eines Kinking und im letzten Fall eine Kombinationsstenose bei einem Transplantat mit dreifacher arterieller Versorgung aus einer zirkulären Abgangsstenose der kaudalen, einem Kinking der mittleren und einer Segmentstenose der proximalen Transplantatnie-

renarterie.

Bei zwei Transplantaten mit doppelter arterieller Versorgung, bei denen ein Gefäß terminolateral mit der A. iliaca communis bzw. externa und das andere Gefäß terminoterminal mit der A. iliaca interna anastomosiert wurde, lag in einem Fall eine Stenose beider Nierenarterien im Bereich der arteriellen Anastomose vor. Bei dem zweiten Transplantat lag zusätzlich zur Stenose an der arteriellen Anastomose ein thrombotischer Verschluß der unteren Nierenarterie und ein Kinking vor.

Genaue Angaben über die Art der arteriellen und venösen Anastomosen bezüglich des Versorgungstyps, wie er in Tabelle 19 dargestellt ist, sowie die Art der Stenosierungen in Bezug auf die einzelnen Anastomosierungsarten sind in den Tabellen 20 und 21 aufgeführt.

Tabelle 20

Art der arteriellen Anastomosen in Bezug auf den
Versorgungstyp laut Tabelle 19 n = 26

1a	terminoterminaler arterieller Anastomose	- 13
1b	terminolateraler arterieller Anastomose	- 4
1c	terminolateraler arterieller Anastomose, beide Venen wurden mit einem gemeinsamen Patch terminolateral anastomosiert	- 2
1d	terminoterminaler arterieller Anastomose, beide Venen wurden mit einem gemeinsamen Patch terminolateral anastomosiert	- 1
2a	eine terminoterminaler Anastomose mit der A. iliaca interna, eine terminolateraler Anastomose mit der A. iliaca externa	- 2
2b	beide Arterien wurden mit einem gemeinsamen Patch terminolateral anastomosiert	- 2
2c	eine A. renalis mit frühzeitig entspringendem Polgefäß, terminoterminaler Anastomose	- 1
3	alle drei Arterien wurden mit einem gemeinsamen Patch terminolateral anastomosiert	- 1

Tabelle 21

Art der Stenosierung in Bezug auf die einzelnen Anastomosierungsarten (siehe Tabelle 20) n = 27

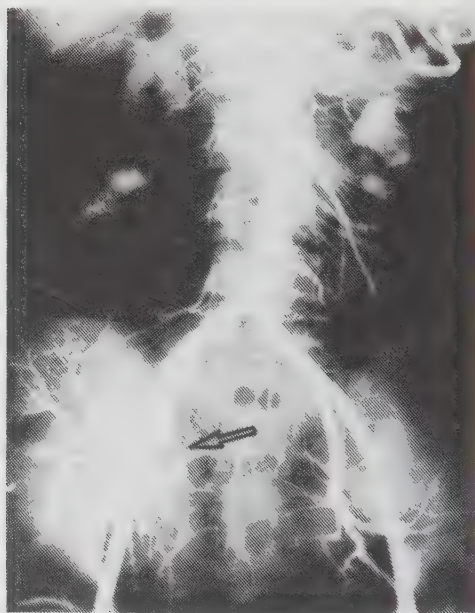
1a	Stenosen an der arteriellen Anastomose	- 7
	Stenosen an der arteriellen Anastomose, zusätzlicher Nachweis eines Kinking an der arteriellen Anastomose	- 2
	Kinking im Bereich der arteriellen Anastomose und spastische Transplantatnierenarterie	- 1
	Segmentstenosen distal der Anastomose, davon einmal langstreckig	- 3
	Kinking	- 1
1b	ausgeprägte Transplantatnierenarterienstenose ca. 2 cm nach ihrem Abgang aus der A. iliaca communis, zusätzlich ausgeprägtes Kinking	- 1
	Kinking	- 1
	Segmentstenosen distal der arteriellen Anastomose	- 2
1c	Stenose an der arteriellen Anastomose	- 1
	Stenose an der arteriellen Anastomose, zusätzlich Kinking distal der Anastomose (enge Nierenarterie)	- 1
1d	Segmentstenose distal der arteriellen Anastomose	- 1
2a	Stenosen beider Nierenarterien im Bereich der Anastomosen	- 1
	Stenose im Bereich der arteriellen Anastomose und thrombotischer Verschluss der unteren Nierenarterie, Kinking	- 1
2b	Segmentstenosen beider Nierenarterien distal der Anastomose	- 1
	Segmentstenose einer Nierenarterie distal der Anastomose	- 1
2c	Kinking	- 1
3	Kombinationsstenosen aller drei Arterien	- 1

Die Nachbeobachtungszeit erstreckte sich bei zwei Patienten mindestens über drei Monate. Bei den anderen Patienten war der Nachbeobachtungszeitraum länger.

Bei allen 26 Patienten wurde das Auftreten eines Hypertonus nach der Nierentransplantation beobachtet, der eine antihypertensive Mehrfachtherapie notwendig machte, teilweise aber nur schlecht auf die medikamentöse Therapie ansprach. Das Auftreten der Hypertonie variierte zwischen dem Auftreten innerhalb der ersten postoperativen Woche und dem Auftreten nach 36 Monaten. In zehn Fällen wurde ein Stenosegeräusch über dem Transplantat auskultiert. In mindestens sieben Fällen wurde die Hypertonie von einer leichten Funktionsverschlechterung begleitet, die nicht mit einer Rejection in Zusammenhang gebracht werden konnte. Die Diagnose wurde dann mittels der selektiven transfemorale Transplantatarteriographie meist innerhalb eines Monats gestellt.

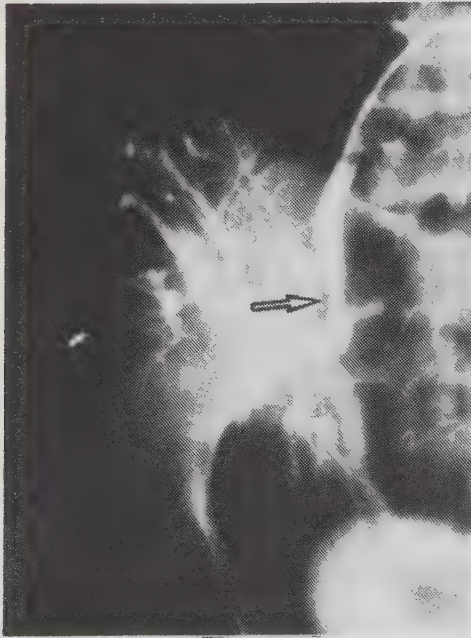
Das bei insgesamt acht Patienten in diesem Zusammenhang durchgeführte Verfahren der selektiven perkutanen transluminalen Katheterdilatation (PTA) nach Dotter-Grützig hatte nur bei zwei Patienten einen längerfristigen Erfolg, definiert als Senkung des Blutdrucks ohne oder mit reduzierter antihypertensiver Medikation. Bei den sechs Patienten, bei denen die PTA ohne Erfolg blieb, kam es in zwei Fällen aufgrund einer Nachblutung zu Komplikationen. In einem Fall bildete sich ein großes Oberschenkelhämatom, das eine Übernähung der rechten A. femoralis und einen Entlastungsschnitt notwendig machte, im zweiten Fall zur Ausbildung eines Skrotalhämatoms. Fünf dieser sechs Patienten wurden innerhalb eines Monats einer operativen Versorgung der TNAS unterworfen.

Abbildung 3 : Übersichtsaortographie mit der Darstellung eines Transplantates mit einer konzentrischen, ungefähr 90%igen TNAS an der End/End-Anastomose zwischen der A. iliaca interna links und der Transplantatarterie. Die sich distal der TNAS befindlichen Gefäße zeigen eine regelrechte Angioarchitektur.



Bei diesem Patienten wurde durch eine PTA eine Besserung der Hypertonie erreicht, die sich im weiteren Verlauf mit β -Blockern und Diuretika beherrschen ließ. Vor der PTA betrug der Mitteldruck distal der Stenose 40 mm Hg, nach zweimaliger Dehnung der Stenose 80-90 mm Hg. Der Druckgradient über der Reststenose betrug nach PTA noch 35 mm Hg.

Abbildung 4 : Das selbe Transplantat mit einer noch bestehenden hämodynamisch bedeutungslosen Reststenosierung.



Einen Überblick über die notwendigen Therapieverfahren bei TNAS gibt Tabelle 22.

Tabelle 22

Therapeutische Maßnahmen bei TNAS bei 26 Patienten n = 27

1	PTA allein	insgesamt	- 3
2	Revisionsoperation allein	insgesamt	- 12
2a	Resektion der Anastomose und Neuanastomosierung		- 1
2b	Saphena-Patch-Plastik		- 7
2c	Raffung eines Kinking		- 1
2d	Adhäsiolyse		- 2
2e	Revisionsoperation ohne weitere Maß- nahmen (Stenose zu weit peripher)		- 1

Fortsetzung S. 54

3	einer oder mehrere PTA-Versuche und darauffolgende Revisionsoperationen	insgesamt - 5
3a	Resektion der Anastomose und Neuanastomosierung	- 3
3b	Saphena-Patch-Plastik	- 2
4	Therapieversuch mit Captopril ohne operative Maßnahmen oder PTA	insgesamt - 4
5	konservative antihypertensive Therapie allein	insgesamt - 3

Die verbleibenden sieben Patienten, die keiner operativen Korrektur oder einer PTA unterworfen wurden, wurden mit einer konservativen antihypertensiven Therapie, vier von ihnen auch mit Captopril, einem converting-enzyme Inhibitor, behandelt.

Über die bei den verschiedenen therapeutischen Maßnahmen bei TNAS aufgetretenen Komplikationen gibt die folgende Tabelle 23 Auskunft.

Tabelle 23

Komplikationen nach PTA und Korrekturoperationen

a. nach PTA

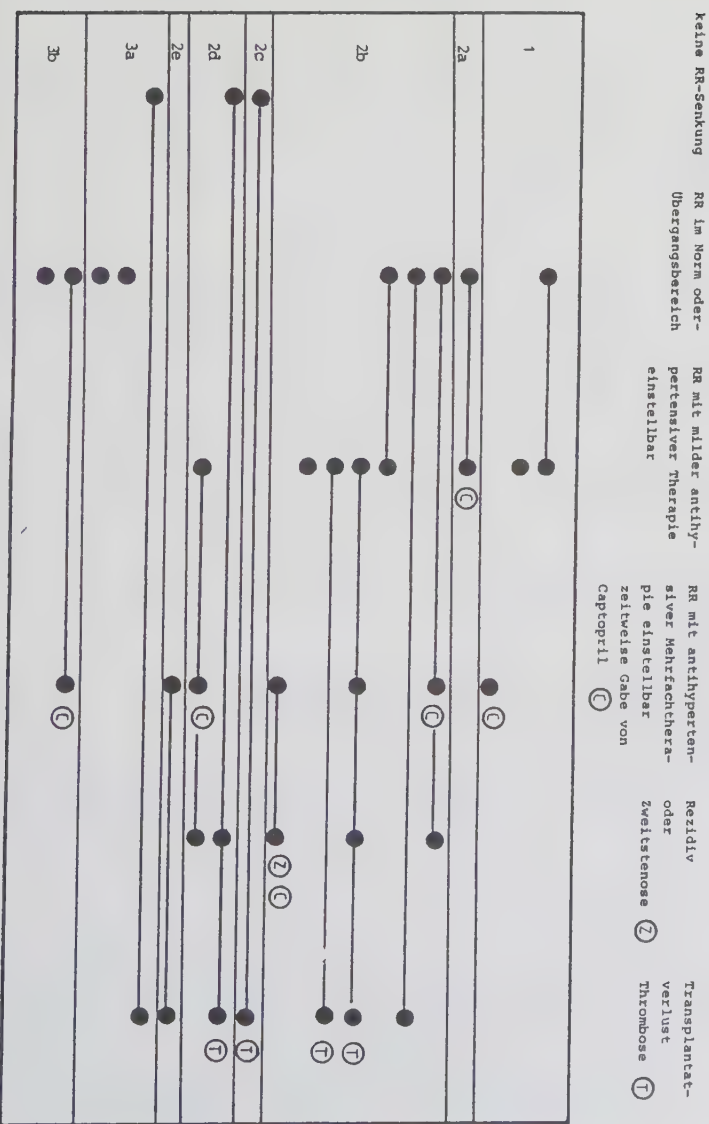
Skrotalhämatom, durch Nachblutung	- 1
arterielle Nachblutung, Übernähung der A. femoralis	- 1

b. nach operativer Korrektur

akutes Nierenversagen mit anschließenden Hämodialysen	- 4
passagerer Kreatinin-Anstieg	- 1
anämische Rindennekrose	- 3
Krampfanfall	- 1
mechanischer Ileus, der sich jedoch konservativ beherrschen ließ	- 1

Den weiteren Verlauf nach den unterschiedlichen konservativen und chirurgischen Korrekturmaßnahmen dokumentiert Abbildung 5.

Abbildung 5
Erfolg der unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen
(Ziffern laut Tabelle 22)



Von den 26 Transplantaten mit TNAS gingen acht Transplantate (31%) verloren: Ein Empfänger verstarb mit funktionierendem Transplantat an einer gastrointestinalen Blutung. Vier Transplantate wurden infolge Thrombosierung der Transplantatarterie funktionsunfähig, davon zwei unmittelbar nach der Korrekturoperation, ein weiteres innerhalb eines Monats postoperativ, das vierte fast drei Wochen postoperativ mit zusätzlicher Rejection. Die verbleibenden drei Transplantate gingen in zwei Fällen infolge Rejection und im dritten Fall infolge Rekurrerens der Grundkrankheit verloren.

Mit dem Auftreten einer Hypertonie ist in einem hohen Prozentsatz nach der Nierentransplantation zu rechnen. Verantwortlich gemacht werden dafür die unterschiedlichsten Mechanismen, so ein Hypertonus bedingt durch die verbliebenen Eigennieren, durch Natrium- und Wasserretention, durch eine ischämische Schädigung des Transplantates vor oder während der Transplantation, durch eine akute Rejection oder durch eine chronische Rejection mit den typischen vaskulären Veränderungen, schließlich durch die verschiedenen Formen der TNAS. So fand Coles z. B. bei 83% des untersuchten Krankengutes einen diastolischen Blutdruck von über 100 mm Hg. (15)

Die Häufigkeit der TNAS wird von unterschiedlichen Autoren mit 1-12.4% angegeben. Sie ist damit keine sehr häufige, aber wegen der Möglichkeit einer kausalen Therapie im Hinblick auf die Diagnostik sehr wichtige Ursache der Hypertonie bei Nierentransplantation. Doyle et al berichteten in ihrem Krankengut über 11.8%, Lacombe et al über 12.4% Inzidenz dieser Komplikationsmöglichkeit, wohingegen Lerf et al nur über eine Häufigkeit von 3.7% berichteten. (20, 36, 39)

Dies führte er vor allem auf die Art der Anastomosierung zurück, die in Freiburg routinemäßig End/Seit erfolgt. In diesem Zusammenhang wies er darauf hin, daß 31 der 38 Stenosen, die im Krankengut von Lacombe et al auftraten, an einer End/End-anastomosierten Arterie festzustellen waren.

In unserem Krankengut wurde bei 17 der 26 Transplantate mit

TNAS eine End/End-Anastomose ausgeführt, davon bei zwei Transplantaten wegen doppelter arterieller Versorgung mit einer End/Seit-Anastomose kombiniert. Von den 17 folgend aufgetretenen TNAS waren 10 an der arteriellen Anastomose situiert.

Bei den verbleibenden neun Transplantaten mit End/Seit-Anastomose war die Anastomose in nur zwei Fällen mitbeteiligt. Dies zeigt, daß auch in unserem Krankengut die End/End-Anastomose ca 2.5 mal häufiger in Komplikationen im Sinne einer TNAS einbezogen war, als die End/Seit-Anastomose.

Lacombe wies darauf hin, daß Routinearteriographien eine Inzidenz an TNAS bei Transplantierten von 25% enthüllen könnten, dies entspricht den Erfahrungen von Munda et al (49). In unserem Krankengut erfolgte der arteriographische Nachweis einer Nierenarterienstenose unterschiedlicher Ausprägung in 33 Fällen (16.5%), wobei noch eine höhere Dunkelziffer anzunehmen ist.

Als diagnostisch wegweisend wird die Entwicklung einer Hypertonie nach der Transplantation angesehen, die schwer auf eine medikamentöse Therapie anspricht. In diesem Zusammenhang sei der pathophysiologische und diagnostische Stellenwert des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erwähnt.

So weisen einige Autoren auf den Wert einer Bestimmung der peripheren Plasma-Renin-Aktivität als Screening-Test vor der Arteriographie hin. Ricotta et al fanden eine erhöhte Renin-Aktivität in der Transplantatvene (7.03 ± 1.74 gegen 1.6 ± 0.6 mg/ml/h) und eine signifikant höhere systemische Plasma-Renin-Aktivität (4.74 ± 1.41 gegen 0.9 ± 0.26 mg/ml/h). (60) Die Bestimmung der peripheren Plasma-Renin-Aktivität, sowie der selektiven Renin-Aktivität in der Transplantatvene wird an unserer Klinik nicht routinemäßig vollzogen.

Bei einem Patienten, der ca. eine Woche nach der Transplantation stark hypertone Blutdruckwerte (ca. 250/140 mm Hg) entwickelte, wurde eine Anastomosenstenose nachgewiesen. Zusätzlich bestand ein sehr langes Anschlußsegment der A. iliaca interna sinistra mit der Transplantatarterie, das fast eine 360°-Krümmung aufwies. Bei dieser anatomischen Konstellation war auch ein Abknicken der Anschlußarterie, z. B. bei Lageänderung denkbar.

Die Bestimmung der peripheren Plasma-Renin-Aktivität ergab einen deutlich erhöhten Wert von 24.4 ng/ml/h (Normwerte nach acht Stunden Liegen, ohne Kochsalzrestriktion 0.5 - 4.5 ng/ml/h im peripheren Venenblut). Drei weitere Bestimmungen bei Patienten mit TNAS im interessierenden Zeitintervall bewegten sich im Normbereich. Da die meisten unserer Patienten ihre Eigennieren noch haben, die somit als potentielle Reninproduzenten auch in Frage kommen, bzw. die Diagnostik einer möglichen Rejectionskrise, die auch mit erhöhter Plasma-Renin-Aktivität einhergeht, momentan überwiegend klinisch gestellt wird, mit der damit verbundenen Ungenauigkeit, wird keine breite Screening-Anwendung vollzogen. Die in der Literatur angegebene Symptom-Trias:

1. schwere arterielle Hypertonie, die schlecht medikamentös einstellbar ist,
 2. leichte, einer Abstoßungstherapie nicht zugängliche Funktionsverschlechterung,
 3. Stenosegeräusch, das über dem Transplantat auskultierbar ist,
- wurde auch in unserem Krankengut bestätigt, wobei die unter 2. und 3. genannten Symptome nur bei einem Viertel bzw. einem Drittel der Patienten der Stenosegruppe in unserem Krankengut anzutreffen waren, wobei die genaue Inzidenz des unter 2. genannten Symptoms durch das gleichzeitige Auftreten einer Rejection bei einigen Patienten schwer zu erheben ist. Bei Transplantierten mit abnehmender Nierenfunktion sollte nicht von vornherein angenommen werden, daß es sich um eine Abstoßungskrise handelt. Das Syndrom kann auch bedingt sein durch eine renale Minderperfusion, verursacht durch eine Stenose der Nierenhauptarterie. Verifiziert wurde die TNAS schließlich durch die selektive trans-femorale Transplantatnierenarteriographie, die genaue Aussagen über die Lokalisation, über Länge und Grad der Stenosierung ermöglicht. Angaben über die Lokalisation sind nur bei der End-/End-Anastomose erschwert, da oft nicht genau abgeschätzt werden kann, wo die Anastomose genau situiert ist. Hingegen ist eine Lokalisation des stenotischen Bereichs im Falle einer Korrekturoperation von der Gefäßaußenseite kaum je möglich, da der Operationssitus durch starke entzündliche bindegewebige Veränderungen sehr unübersichtlich ist. Aufgrund der Klinik und des

Röntgenbefundes wird die aktuelle Indikation zur Operation gestellt. Die Operationsindikation besteht aufgrund der Gefahr der Thrombosierung im Bereich der Anastomose mit konsekutivem Transplantatverlust, der Funktionsverschlechterung bedingt durch die Minderperfusion, bzw. aufgrund der Komplikationen der auftretenden Hypertonie wie drohende Massenblutung oder hypertone Enzephalopathie.

In der Literatur werden unterschiedliche Stenostypen beschrieben. Als erstes zu nennen ist die Stenose direkt an der Anastomose, die aufgrund einer technisch ungenügenden Nahttechnik oder aufgrund eines großen Kalibersprungs, z. B. beim Vorliegen einer Kinderniere, begünstigt wird. In diesem Zusammenhang ist wohl die End/Seit-Anastomose vorzuziehen, da mit dieser Technik die Lokalisation und die Länge der Anastomose gut den individuellen Erfordernissen angepaßt werden kann und eine Lumenadaptation der Empfängerarterie entfällt.

Bei den in unserem Krankengut diagnostizierten Stenosen an der arteriellen Anastomose sind in erster Linie technische Schwierigkeiten anzuschuldigen. So zeigten sich entweder intraoperativ oder bei histologischer Aufarbeitung des Anastomosenbezirks im Falle einer Resektion ringförmige thrombotische Auflagerungen im Bereich der Gefäßnähte. In einem Fall wurde die Stenose durch eine Intimadisektion der A. iliaca interna bedingt, die sich peitschenförmig in den Stenosebezirk gelegt hatte. Dieser Mechanismus der Stenosebildung ist leicht nachvollziehbar, bedenkt man die hohe Inzidenz an arteriosklerotischen Vorschädigungen besonders der A. iliaca interna, die in einem hohen Prozentsatz eine Thrombendarterektomie notwendig machen, um eine End/End-Anastomose zu ermöglichen. Bei dem eben genannten Patienten wurde zum Zeitpunkt der Nierentransplantation eine ca. 4 cm lange Intimaleiste disseziert, das Gefäß also vortraumatisiert. Neben den angeführten traumatischen Ursachen der Stenosierung im Anastomosenbezirk kann eine Stenosierung auch aufgrund von Vernarbungen, die über eine arterielle Anastomose verlaufen, bedingt sein. Bei den Patienten, die eine Kinderniere eingepflanzt bekamen, ist eine deutliche Kaliberdifferenz und damit verbunden auch eine deutliche quanti-

tative Strukturdifferenz zwischen Spender- und Empfängergefäß besonders augenfällig. Neben der technisch erschwerten Naht durch die zarten Gefäßverhältnisse und die zusätzlich traumatisierenden Maßnahmen zur Adaptation der unterschiedlichen Gefäßkaliber, darf auch hier die Bedeutung einer konsekutiven turbulenten Strömung nicht unterbewertet werden. In diesem Sinne ist es sicherlich ratsam, eine End/Seit-Anastomose anzulegen.

Der zweite Stenostyp ist das sogenannte Kinking oder die Knickstenose. Sie wird als besonders häufig in der Inzidenz bei der End/End-Anastomosierung mit hochgeschlagener A. iliaca interna beschrieben, die heute routinemäßig nicht mehr angewendet wird (39). Eine Einpflanzung der Nierenarterie End/Seit in die A. iliaca externa kaudal des Nierenhilus oder zu hilusnah ist eine weitere Entstehungsursache. Ein Kinking oder eine Torsion bei End/End-Anastomose mit der A. iliaca interna ist auf zwei prinzipiellen Wegen möglich. Bei starrer, arteriosklerotisch veränderter A. iliaca interna vermag diese keinen leichten Bogen zu beschreiben und es kommt zur Abknickung der dünnwandigen Transplantatarterie im Bereich der Anastomose. Dies erklärt viele der Fälle in unserem Krankengut, bei denen ein Kinking im Bereich der arteriellen Anastomose festzustellen war. Die Minderperfusion des Transplantates erklärt sich hierbei zum einen durch die Abknickung selbst, zum anderen durch sich infolge turbulenter Strömungen entwickelnder regressiver Gefäßwandveränderungen, die das Lumen einengen. So zeigte ein Operationspräparat, nach Resektion der Anastomose mit erneuter End/End-Anastomose, eine fibrotische Plaquebildung, die die Anastomose fast vollständig einengte. Diese Plaquebildung wurde erklärt durch ein leichtes Kinking im Bereich der Anastomose, die zur Ausbildung einer turbulenten Strömung geführt hat.

Die zweite Möglichkeit der Entwicklung eines Kinking ist eine zu lang belassene A, renalis. In diese Situation kann der Operateur leicht einmal kommen, wenn zur Gefäßanastomose unbedingt der Aortenpatch verwendet werden soll.

Der dritte Stenostyp ist schließlich die Segmentstenose distal der Anastomose. Von diesem Typ sind wiederum zwei unterschied-

liche Subtypen beschrieben worden. Der eine Subtyp ist gekennzeichnet durch eine kurze und scharfe Stenose, die gewöhnlich verursacht ist durch Läsionen der Intima, z. B. durch die Kanülierung bei den verschiedenen Konservierungsverfahren, bzw. durch Einrisse der Intima durch zu starken Zug bei der Transplantatgewinnung oder der Transplantation selbst oder durch fibrinöse Bänder oder Atherome. Der zweite Subtyp ist gekennzeichnet durch eine lange und diffuse Stenosierung, verursacht durch dichtes periarterielles Bindegewebe oder durch eine segmentale, subintimale, fibröse Verdickung der Transplantatarterie.

Die beim ersten Subtyp angenommene Verursachung der Intimaläsionen, u. a. durch die Kanülierung bei den unterschiedlichen Konservierungsverfahren, läßt Wilms et al (81) die Empfehlung geben, da prinzipiell bei der Organentnahme solche Verletzungen möglich sind, im Zweifelsfall die Resektion einer knapp 2 cm langen Manschette der zu transplantierenden Nierenarterie vorzunehmen, denn histologische Untersuchungen einer solchen Manschette zeigen eindeutig frische Verletzungen der Gefäßwand, eine Zerstörung der Lamina elastica interna, sowie frische wandhaftende Thromben.

Oakes et al führen an, daß die Excision einer solchen Manschette möglicherweise zu technischen Schwierigkeiten bei der Anastomosierung führt, insbesondere bei Transplantaten mit einer frühzeitigen Aufteilung der A. renalis. Sie beschreiben daher mehrere Möglichkeiten einer en-bloc-Entnahme mit nachfolgender indirekter Kanülierung entweder über die Aorta oder über eine Gefäßprothese (53). Desweiteren weisen sie darauf hin, daß es neben dem Ort der Ligatur an der Konservierungskanüle und der Kontaktfläche zwischen Kanüle und Intima auch distal der Kanülenspitze bei pulsatiler Dauerperfusion über mehrere Millimeter zu einer Endothelverletzung mit Freilegung von Kollagenfasern und Ablagerung von Thrombozyten und Fibrin kommt. Diese Perfusionsverletzung befindet sich in dem Gebiet, in dem es häufig zur Ausbildung einer Segmentstenose distal der Anastomose kommt (54). Von einigen Autoren wird angenommen, daß durch diese Endothelläsion als Antigene erkennbare Strukturen freige-

setzt werden, die als Ausgangszone für eine immunologische Verletzung anzusehen sind (66).

In unserem Krankengut spielt diese Art der postanastomotischen Nierenarterienstenose, die stets 0.5 - 2 cm distal der Anastomose situiert ist, keine große Rolle. Ausgeprägte kurzstreckige Stenosen distal der Anastomose sind bei vier Patienten aufgetreten. Bei zwei dieser Patienten bestand der zusätzliche Nachweis eines Kinking. Die restlichen aufgetretenen sechs Segmentstenosen waren hilusnah und langstreckig.

Kauffmann et al nehmen an, daß es sich im Fall des oben angeführten zweiten Subtyps der diffusen, langstreckigen distalen Segmentstenose um die Manifestation einer Rejection handelt. Dabei wird die Ausbildung des Narbengewebes infolge periarterieller Entzündung, welches durch Schrumpfung und Verziehung zur Einengung des Gefäßlumen führt, als Ausdruck einer Rejection verstanden

Steensma-Vegter et al nehmen einen reversiblen entzündlichen Prozeß als Ursache der distalen Segmentstenose an, da es bei drei ihrer Patienten zu einer Aufweitung des stenotischen Bezirks innerhalb eines Jahres unter konservativer Therapie mit Antihypertensiva und Dipyridamol kam. Sie sehen die TNAS dieser drei Patienten als einzige Manifestation einer lokalisierten vaskulären Rejection in der Gefäßwand der Spenderarterie.

(72)

Bei den sechs Patienten aus unserem Krankengut, die eine langstreckige, diffuse distale Segmentstenose aufwiesen, kann nur bei einem Patienten eine Rejection ausgeschlossen werden. Bei drei Patienten trat keine Rejection innerhalb eines Monats in Bezug zur Diagnosestellung auf. Zwei Patienten wiesen eine Rejection zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf, diese beiden Patienten verloren ihr Transplantat im weiteren Verlauf an einer chronischen Rejection. Ob in diesen beiden Fällen die Rejectionskrise ursächlich mit einer Rolle gespielt hat, bzw. ob in den anderen drei Fällen eine pathogenetische Beteiligung einer Rejection auszuschließen ist, bleibt zu diskutieren.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß es in unserem Krankengut

je nach anatomischen, technischen und immunologischen Gegebenheiten, häufig zu einer Kombination der oben angeführten Stenostypen kam.

Über die Indikation zur Operation wurde oben schon berichtet. Es stehen grundsätzlich zur Verfügung die extrakorporale Rekonstruktion und Retransplantation der Niere und die in situ-Korrektur. Die in situ-Korrektur der Stenose kann mittels Stenoseresektion und Neuanastomosierung, mittels einer Patch-Erweiterungs-Plastik (Dacron oder Vene), mittels eines Venenbypasses oder, falls diese als ursächlich erkannt werden, mittels Adhäsionslyse periarterieller Narbenzüge durchgeführt werden. Da das Transplantat meist von starken Verwachsungen umgeben ist, erfolgt an unserer Klinik die transperitoneale Freilegung der A. renalis. Da der transplantierten Niere der Kollateralkreislauf über die Kapselgefäße fehlt, ist diese besonders ischämiegefährdet. Lerf et al raten in diesem Zusammenhang zu einer separaten Intubation der einzelnen Nierenarterienäste mit hypothermer Perfusion, um eine ischämische Schädigung des Transplantates nach Möglichkeit zu verhindern. Dies ist an unserer Klinik nicht routinemäßig erfolgt; so entstand bei den operativen Korrekturverfahren eine Ischämiezeit bis zu 25 min. In dieser Hinsicht ist sicher das akute Nierenversagen zu interpretieren, das in vier Fällen nach der Korrekturoperation eine Hämodialyse notwendig machte, sowie ein passagerer Kreatinin-Anstieg nach Korrekturoperation.

Bei einem Kinking wird in den meisten Fällen eine Reduktionsarterektomie mit Neuanastomosierung, bzw. eine Adhäsionslyse durchgeführt. Calvin et al geben an, daß die Lyse von periarteriellen Narbenzügen in drei von vier Fällen versagt (11). Auch Lerf et al bezeichnen eine bloße Lösung der die Knickung umgebenden Adhäsionen, wie Doyle sie beschrieb, als völlig ungenügend, da die Adhäsionen nicht die Ursache der Knickung sind, sondern erst sekundär entstehen. Die beiden Patienten aus unserem Krankengut, die nur einer Adhäsionslyse unterzogen worden sind, wiesen nach einiger Zeit beide ein Rezidiv auf. Der eine Patient verlor sein Transplantat dann aufgrund einer Thrombose. Bei den Segmentstenosen wird an unserem Zentrum die Saphena-

Patch-Plastik angewandt. Als alternatives Verfahren ist die Verwendung eines Venen-Bypasses beschrieben. Lerf et al verwenden routinemäßig die Saphena-Patch-Plastik, während Lee et al den Saphena-Bypass vorziehen, da sie bei der Saphena-Patch-Plastik eine hohe Rate an Rezidiven feststellten (38).

Im unserem Krankengut sind bei insgesamt neun Saphena-Patch-Erweiterungsoperationen zwei Stenoserezidive aufgetreten, von denen eines zum Transplantatverlust führte. Ein weiterer Patient verlor sein Transplantat durch eine Thrombose der zuführenden Transplantatarterie, die nach der Korrekturoperation diagnostiziert wurde. Bei einem Patienten wurde ein Jahr nach der Korrekturoperation eine langstreckige 70-80%ige Zweitstenose distal der Anastomose diagnostiziert.

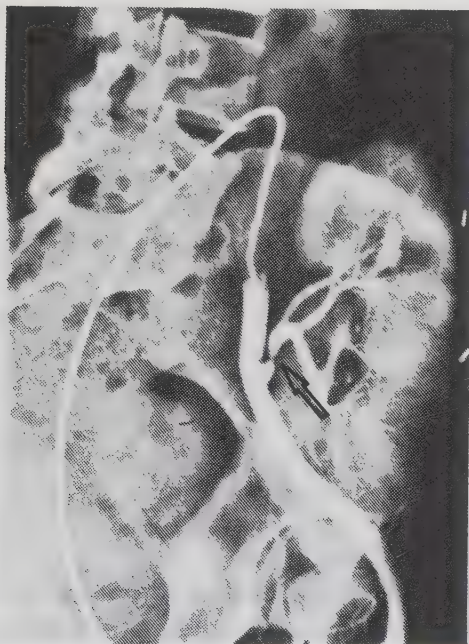
Der Nachteil der operativen Korrekturverfahren liegt in dem großen, meist transperitonealen Eingriff, den langen Operationszeiten, wegen der narbigen Umscheidung des Gefäßstieles, dem Risiko der postoperativen Nierenarterienthrombose, sowie der dem großen Eingriff eigenen Mortalität und Morbidität.

Es wird in der Literatur eine Mißerfolgsrate von Bypass, Endarterektomie und Erweiterungs-Patch-Plastik von bis zu 34% genannt (25). Um diesem, den Patienten doch sehr gefährdenden Eingriff aus dem Wege zu gehen, wurde bei insgesamt acht Patienten, die eine konzentrische Segmentstenose an der Anastomose, bzw. nicht weit distal von ihr aufwiesen, versucht, mittels einer PTA eine Aufweitung der Stenose zu erreichen. Nachfolgend soll exemplarisch auf S. 64 kurz der Verlauf einer erfolgreich durchgeführten PTA geschildert werden.

Bei fünf Patienten hatte die PTA keinen Erfolg und wurde von den in Tabelle 23 aufgeführten Komplikationen begleitet. Diese fünf Patienten wurden innerhalb eines Monats einer operativen Korrektur der Stenose unterzogen. Ein Patient, bei dem die PTA durch ein gleichzeitig bestehendes Kinking technisch erschwert und deshalb mißlungen ist, wurde keiner operativen Korrektur unterworfen. Es gelang, seine Hypertonie mittels antihypertensiver Mehrfachtherapie, sowie zeitweiser Gabe von Captopril, zu bessern; er verstarb sieben Monate später an einer gastrointestinalen Komplikation. Bei zwei Patienten war der Blutdruck nach PTA

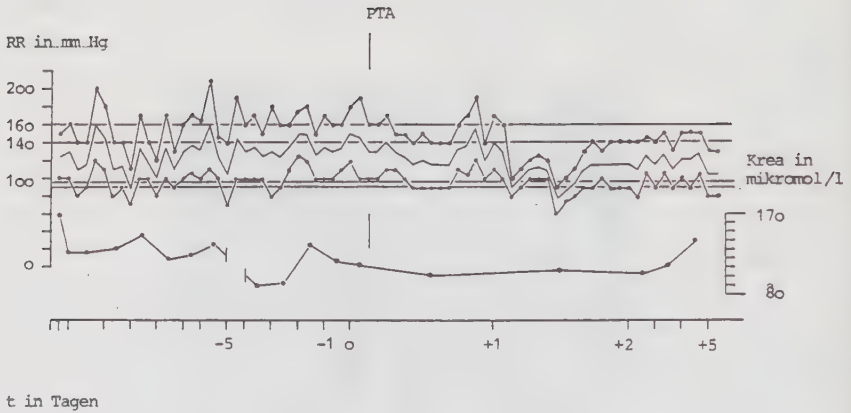
mit milder antihypertensiver Therapie letztendlich einstellbar.

Abbildung 6 : Transplantatarteriographie der nachfolgend dargestellten Patientin. Es stellt sich eine hochgradige kurzstreckige Stenose distal der End/Seit-Anastomose dar. Die Indikation für eine PTA ist hier gegeben.



Bei der Patientin B. W. entwickelte sich 7.5 Monate nach der Transplantation innerhalb eines Monats ein Kreatinin-Anstieg von Werten um 100 Mikromol/l auf Werte um 145 Mikromol/l ohne Temperatur- und Gewichtsanstieg. Eine Rejektionsbehandlung führte nur zu einer diskreten Verbesserung der Organfunktion. Die Patientin entwickelte zunehmend hypertone Blutdruckwerte um 175/125 mm Hg. Fünf Tage nach der Diagnose der TNAS durch eine Transplantatarteriographie (siehe Abb. 6) wurde eine PTA der Stenose mit Erfolg durchgeführt. Die TNAS konnte weit aufgedehnt werden, es resultierte eine gute Durchgängigkeit der Transplantatarterie. Nach der PTA kam es zu einem deutlichen Abfall des systemischen Blutdrucks, der sich im weiteren Verlauf gut mit Diuretika und β -Blockern einstellen ließ. Den Verlauf des Blutdruckverhaltens und der Kreatinin-Konzentration im Plasma stellt Abbildung 7 dar.

Abbildung 7



Bei den Patienten, die wegen einer hilusnahen und/oder langen distalen Segmentstenose einen schweren Hypertonus entwickeln, bietet sich als dritte Behandlungsmöglichkeit die medikamentöse Therapie mit Captopril an. Captopril, ein Prolinderivat, ist eine Substanz, die das aktive Zentrum des Angiotensin-I-Converting-Enzyms blockiert, und damit die Bildung des stark pressorisch wirkenden Angiotensin II, konsekutiv auch die Bildung des Aldosterons behindert. Dieses Medikament gestattet also eine kausale Therapie des durch die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bedingten renovaskulären Hochdrucks (83). Captopril wurde zeitweise bei zehn Patienten dieser Gruppe mit einigem Erfolg entweder als primäre Therapie, oder bei Versagen der PTA, bzw. der operativen Korrekturverfahren, sekundär angewendet.

5.2 Transplantatnierenarterienthrombosen (TNAT)

Bei den 200 ausgeführten Nierentransplantationen kam es 13 mal bei 12 Patienten zu einer Thrombosierung einer oder mehrerer zuführender Transplantatarterien, entsprechend einer Häufigkeit von 6.5%.

Elf Transplantate wurden mit initialer hypothermer Schwerkraft-perfusion mit anschließender Lagerung auf Eis konserviert. Ein Transplantat wurde vor der Transplantation für 45 Minuten mit der Gambro-Maschine perfundiert.

Das Alter der Spender, die kalte Ischämiezeit (kIZ), die warme Ischämiezeit (wIZ) und das Alter der Empfänger stellt die nachfolgende Tabelle dar.

Tabelle 24

	Patienten mit TNAT		
	$\bar{x}$	s	n
Spenderalter in Jahren	19.13	10.48	8
Empfängeralter in Jahren	38.77	5.79	13
kIZ in h	21 ⁰⁶	6 ¹⁹	11
wIZ in min.	34.25	5.15	12

Die Spender von vier der acht aufgeführten Transplantate wiesen ein Alter von 12 Jahren und weniger auf (12 J., 12 J., 11 J., 8 J.). Für fünf Transplantate war das Spenderalter nicht zu ermitteln. Das Empfängeralter war im Mittel 2 Jahre höher als im Gesamtkrankengut und variierte zwischen 25 und 44 Jahren. Die kIZ und wIZ differierten im Mittel kaum von der im Gesamtkrankengut, dabei variierte die kIZ von 10 h bis 29²⁹ h, die wIZ von 25 bis 42 min.

Es lag in neun Fällen eine einfache arterielle Versorgung vor, mit einer frühen Aufteilung der A. renalis in zwei Äste in zwei von diesen neun Fällen. Fünf der neun Transplantate wurden mit einer End/End-Anastomose mit der A. iliaca interna des Empfängerkreislaufs verbunden. In vier Fällen erfolgte eine End/Seit-Anastomose mit der A. iliaca externa. Die beiden Transplantate mit der frühen Aufteilung der A. renalis wurden End/Seit-ana-

stomosiert.

Bei drei Transplantaten lag eine doppelte arterielle Versorgung vor, die wie folgt an den Empfängerkreislauf angeschlossen wurde: In einem Fall wurden beide Aa. mit einem gemeinsamen Patch End/Seit mit der A. iliaca externa anastomosiert. Im zweiten Fall erfolgte die doppelflintenartige Verbindung beider Transplantatarterien mit anschließender End/End-Anastomose mit der A. iliaca interna. Im letzten Fall wurde zunächst die distale Arterie End/Seit mit der proximalen Arterie verbunden, die so dann End/End mit der A. iliaca interna anastomosiert wurde.

Bei einem Transplantat lag eine dreifache arterielle Versorgung vor, die mit einem gemeinsamen Patch End/Seit an die A. iliaca externa angeschlossen werden konnte.

Ein Transplantat wies stärkere Vorschädigungen auf, da sich Schwierigkeiten bei seiner Entnahme und Perfusion ergaben, bei doppelter Anlage der A. renalis. Es erfolgte eine frühzeitige Entnahme des Transplantates aus dem Spender, da kein stabiler Kreislauf aufrechtzuerhalten war.

Bei einem weiteren Patienten knickte die Transplantatarterie nach erfolgter Anastomosierung ab, was eine Neuanastomosierung mit einer zusätzlichen warmen Ischämiezeit von 14 Minuten notwendig machte.

Eine zusätzliche blutstillende Naht an der arteriellen Anastomose mußte bei drei Patienten angelegt werden.

Drei Patienten wiesen stärkere arteriosklerotische Veränderungen der Beckengefäße auf. Einer dieser drei Patienten verlor zwei Transplantate aufgrund einer Nierenarterienthrombose. Bei ihm war während der ersten Transplantation eine Thrombendarterektomie der A. iliaca interna notwendig.

Die Diagnose der TNAT, die durch die selektive Transplantatarteriographie verifiziert wurde, wurde innerhalb kürzester Zeit von einer Revisionsoperation gefolgt, die im Mittel (bei 12 Vorfällen) innerhalb eines Monats nach der Transplantation notwendig wurde ($\bar{x}$ = 27.58 Tage - s = 22.97 Tage - n = 12) und zur Transplantatnephrektomie führte.

Bei einem Patienten kam es erst 33 Monate nach der Transplantation zur TNAT mit konsekutiver Explantation.

In neun Fällen kam es innerhalb eines Monats zur Transplantatnephrektomie, bei drei dieser Fälle erfolgte sie bis zum vierten postoperativen Tag. Bei drei der Patienten erfolgte die Explantation nach ca. zwei Monaten und bei einem Patienten nach 33 Monaten. Es handelt sich also überwiegend um eine Komplikation der frühen postoperativen Phase.

Über die Hauptursachen der 13 aufgetretenen TNAT gibt die nachfolgende Tabelle 25 Auskunft.

Tabelle 25

Hauptursachen der TNAT in 13 Fällen

technische Schwierigkeiten	- 3
Teilaspekt einer Rejection	- 3
Herz-Kreislauf-Stillstand (reversibel)	- 1
hypotensive Phase nach beid- seitiger Nephrektomie	- 1
eitrige Entzündung des Transplantatgebietes	- 2
nicht näher eruierbar	- 3

Die TNAT führte in unserem Krankengut in allen 13 Fällen zum irreversiblen Transplantatverlust. Die Komplikationen bei bzw. nach der Explantation dieser 13 Patienten stellt die Tabelle 26 dar.

Tabelle 26

Komplikationen bei bzw. nach Explantation bei Patienten mit TNAT

infektiöse Komplikationen	n = 8
E. coli-Sepsis	- 1
Staphylokokkus aureus-Sepsis	- 1
Proteus mirabilis-Sepsis, Nachblutung und Über- nähung der A. iliaca externa unterhalb der Ana- stomose	- 1
Sepsis nicht näher spezifiziert	- 2
schwere eitrige Bronchitis mit Proteus vulgaris,	
Herpes labialis, Cytomegalie-Infektion	- 1
Wundinfektion mit sekundärer Wundheilung	- 2

Fortsetzung S. 70

Tod innerhalb von drei Monaten nach Explantation	n = 2
E. coli-Sepsis	- 1
apoplektischer Insult	- 1
Tod später als drei Monate nach Explantation	n = 2
Herzrhythmusstörungen	- 1
Peritonitis (bei Zweittransplantation)	- 1

In der Literatur werden ganz unterschiedliche Mechanismen der Entstehung einer TNAT eines Nierentransplantates angegeben. So sind an erster Stelle traumatisierende Maßnahmen am Gefäß zu nennen, entweder durch eine ungenügende Nahttechnik oder infolge einer vorgenommenen Thrombendarterektomie, durch unsachgemäße Manipulation am Gefäß während der Perfusion und/oder Transplantation oder durch zusätzliche Maßnahmen zur Lumenadaptation bei deutlicher Kaliberdifferenz zwischen Spender- und Empfängergefäß. Weiterhin werden beschrieben eine vorbestehende TNAS, sowie die Komplikation einer Korrekturoperation bei TNAS, ferner Komplikationen einer Arteriographie der Transplantatarterie (38), sowie nicht zuletzt Störungen im Gerinnungssystem.

Eine Behandlung muß in erster Linie präventiv sein; sie besteht darin, möglichst eine Traumatisierung der Transplantatarterie oder der Empfängerarterie zu vermeiden und ist teilweise im Kapitel über die TNAS näher dargelegt.

Lee et al (38) versuchten in drei Fällen eine Thromboembolektomie bei TNAT vorzunehmen, die in zwei Fällen zu einer teilweisen Rückkehr der Funktion führte. In diesen beiden Fällen betrug die geschätzte totale Okklusionszeit vier bzw. zwölf Stunden. In einem unserer Fälle wurde einen Tag nach der Nierentransplantation eine Resektion der Anastomose mit Neuanaastomosierung und Thrombektomie, aufgrund einer Thrombose der A. iliaca interna, versucht. Diese Maßnahme führte nicht zu einer Verbesserung der Durchblutung, sodaß vier Tage nach Transplantation die Transplantatnephrektomie notwendig wurde.

Ursächlich sind in unserem Krankengut die unterschiedlichsten

Mechanismen zur Verantwortung zu ziehen. Bei den drei Patienten, die ihr Transplantat bis zum vierten postoperativen Tag verloren, sind eindeutig technische Schwierigkeiten, die zu einer Traumatisierung des Gefäßes führten, zu beschuldigen. So ergab sich bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung in einem Fall eine starke frische Blutung in der Adventitia, mit der Folge einer Art Dissektion der Adventitia von der Media und deutlicher Einengung der Lichtung der Transplantatarterie. Die Intima war aufgequollen und mit Ablagerungen von Fibrin und Thrombozyten bedeckt. In den distalen Abschnitten des Gefäßes bestanden frische parietale Thromben, die Nierenstammarterie war verschlossen. Diese pathologisch-anatomischen Veränderungen waren offenbar bedingt durch Schwierigkeiten bei der Kanülierung zur Schwerkraftperfusion. Beim zweiten Fall knickte die Transplantatnierenarterie nach Anastomosierung während der Transplantation ab, sodaß eine Neuanastomosierung mit einer zusätzlichen warmen Ischämiezeit von 14 Minuten notwendig wurde. Einen Tag nach der Transplantation wurde dann, nach diagnostizierter TNAT, versucht, eine Thrombektomie aufgrund der Thrombosierung an der Anastomose zu vollziehen. Da die Thrombektomie nicht zum gewünschten Erfolg führte, wurde am vierten postoperativen Tag die Explantation durchgeführt. Auch beim dritten Fall lagen eindeutig technische Schwierigkeiten vor. Als Vorkomplikation bestand bei diesem Patienten eine deutliche arteriosklerotische Plaquebildung im Beckengefäßbereich und nach vollendeter Anastomosierung waren eine zusätzliche Umstechung der venösen Anastomose sowie mehrere Einzelkopfnähte an der arteriellen Anastomose anzulegen.

Bei den restlichen Patienten, zehn an der Zahl, bei denen die Thrombose der Transplantatarterie, mit Ausnahme der einen nach 33 Monaten aufgetretenen TNAT, innerhalb zweier Monate auftrat, wurden die im folgenden aufgeführten pathogenetischen Faktoren ursächlich diskutiert.

Bei drei Patienten war eine ursächliche Beteiligung einer Rejection wahrscheinlich; so kam es bei einem Patienten während einer Rejectionskrise zu einer Nekrose an der Arterienwand der unteren Nierenarterie distal der Anastomose, die zu einer mas-

siven arteriellen Blutung führte und wohl auch die Thrombose des unteren Astes der Nierenarterie verursachte. Ein zweiter Patient litt ab dem 24. postoperativen Tag an einer schweren progredienten Rejection, wobei die TNAT als Teilaspekt der progredienten Abstoßungskrise anzusehen ist. Der dritte Patient wies ab dem siebten postoperativen Tag eine schwere akute Transplantatrejection auf.

Bei zwei Patienten wird als Ursache der Thrombosierung eine Verminderung bzw. ein Sistieren der Perfusion des Transplantates aufgrund extrarenaler Ursachen angeschuldigt. Der eine Patient erlitt einen Herz-Kreislauf-Stillstand bedingt durch rezidivierendes Kammerflimmern; nach der erfolgreichen Reanimation wurde der Patient oligurisch. Sieben Tage nach der Reanimation, am 27. postoperativen Tag, mußte die Transplantatnephrektomie erfolgen. Beim zweiten Patienten wurde aufgrund eines sich über Jahre entwickelnden Hypertonus die beidseitige Nephrektomie zweizeitig während des 32. Monats nach der Transplantation vollzogen. Am achten postoperativen Tag nach der zweiten Nephrektomie kam es zu einer hypotensiven Phase, die am zwölften Tag von einem Kreatinin-Anstieg begleitet wurde. Das Transplantat mußte im 33. Monat nach Nierentransplantation entfernt werden.

In zwei Fällen lag eine eitrige Entzündung im Transplantatgebiet vor. Ein Transplantat zeigte, bei pathologisch-anatomischer Aufarbeitung, frische Thromben in den hilären Nierenarterien und einen Verschuß der Nierenhauptgefäße. Als Ursache gelten hier ausgedehnte frische und ältere Entzündungen, z. T. eitrig in der Wand der Arterien. Beim zweiten Fall lag eine schwere Infektion des Transplantates, teils abscedierend, mit *Proteus mirabilis* vor.

Bei drei Patienten war eine genauere Abklärung der Thrombosierung nicht zu vollziehen. Bei einem dieser Patienten wurde 18 Tage nach der Transplantation, wegen zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausreichend eingetretener Nierenfunktion, eine Nierenbiopsie durchgeführt; sie ergab überraschenderweise eine komplette anämische Infarzierung; überraschenderweise deshalb, da Kli-

nisch überhaupt keine Auffälligkeiten bestanden. Die Perfusionszintigraphie am ersten und neunten postoperativen Tag zeigte eine gute Perfusion. Als Ursache könnte auch hier eine Traumatisierung eine Rolle spielen, da es sich bei dem Transplantat um eine Kinderniere eines achtjährigen Knaben handelte, mit den damit verbundenen technischen Schwierigkeiten bei der Anastomosierung; so war z. B. eine zusätzliche blutstillende Naht an der arteriellen Anastomose notwendig. Auch bei dem zweiten Patienten bestanden zunächst keine klinischen Auffälligkeiten bis auf eine Rejection kurz nach der Transplantation. Die routinemäßig durchgeführten Perfusionsszintigramme am ersten, sechsten, dreizehnten und achtzehnten Tag waren unauffällig. Auch hier wurde am 20. postoperativen Tag eine Nierenbiopsie durchgeführt, die eine fortgeschrittene anämische Rindennekrose ergab. Die dann ausgeführte selektive Transplantatarteriographie ergab einen kompletten Verschluss der Transplantatarterie. Die Transplantation war bei diesem Patienten einerseits durch eine massive arteriosklerotische Veränderung der Beckengefäße erschwert, andererseits lag das Transplantat eines zwölfjährigen Jungen, mit doppelter arterieller Versorgung vor, das jedoch mit einem gemeinsamen Patch End/Seit-anastomosiert werden konnte. Nach der Anastomosierung mußten noch zahlreiche kleinere Hilusgefäße ligiert werden, da es aus ihnen blutete.

In Anbetracht der eben genannten Faktoren läßt sich auch hier eine technisch-traumatische Ursache annehmen. Diese beiden zuletzt genannten Fälle weisen deutlich auf die erschwerte Diagnostik in der Phase kurz nach der Transplantation hin. Es ist wichtig, bei Transplantaten, die ihre Funktion nicht primär aufnehmen, bei klinisch unauffälligem Verlauf auch an eine TNAT zu denken.

Beim letzten zu erwähnenden Fall bestanden keine Auffälligkeiten in Hinsicht auf das Spenderorgan. Der Gefäßzustand des Empfängers wies arteriosklerotische Veränderungen auf. Die Transplantation erfolgte ohne Komplikationen. Es bestand ein schweres akutes initiales Nierenversagen. Ob es sich bei diesem Patienten um eine Thrombosierung aufgrund einer technisch-

traumatischen Ursache oder um eine Thrombosierung infolge einer Abstoßungsreaktion handelte, muß offen bleiben.

5.3 Transplantatnierenvenenthrombosen (TNVT)

In unserem Krankengut trat in vier Fällen (2%) eine Thrombosierung der Transplantatvene auf. Bei drei dieser vier Patienten bestand noch eine zusätzliche Blutungs- oder Gefäßkomplikation. Über das Alter des Spenders und des Empfängers, die kalte (kIZ) und warme Ischämiezeit (wIZ) gibt die folgende Tabelle Auskunft.

Tabelle 27

Patient	Alter in Jahren	Spenderalter in Jahren	wIZ in min.	kIZ in h
1	39	-	10 + 55	17
2	37	-	23	-
3	37	13	45	24 ²⁰
4	45	39	28	18 ¹⁰

Die sehr lange wIZ bei Patient 1 setzt sich zusammen aus einer 10-minutigen wIZ bei Entnahme und einer 55-minutigen wIZ bei Transplantation, die durch technische Schwierigkeiten bei der Anastomosierung bedingt war. Es lagen zwei kurze Transplantatnierenarterien vor, die mit einer End/Seit-Anastomose an den Empfängerkreislauf angeschlossen wurden. Bei den anderen drei Patienten wurde einmal eine End/End-Anastomose und zweimal eine End/Seit-Anastomose ausgeführt. Die Transplantatarterie des 39-jährigen Spenders zeigte eine kräftige Arteriosklerose. Als zusätzliche vaskuläre Komplikation bestand bei Patient 1 postoperativ ein kompletter Verschuß der A. iliaca externa, bei Patient 2 22 Tage postoperativ eine massive arterielle Blutung aus einem ehemals ligierten Ast der A. iliaca interna, bei Patient 3 sieben Tage postoperativ ein zusätzlicher Verschuß der A. renalis und bei Patient 4 drei Wochen postoperativ eine

Transplantatruptur mit ausgedehntem perirenaln Hämatom. Alle vier Patienten verloren ihr Transplantat bis spätestens zum 52. postoperativen Tag (1., 7., 22., 52. Tag). Bei Patient 2 war als technische Komplikation neben einer massiven arteriellen Blutung eine Dehiszenz an der venösen Anastomose aufgetreten. Bei den verbleibenden drei Patienten wurde eine Thrombosierung der Transplantatvene und der terminalen Strombahn mit konsekutiver hämorrhagischer Infarzierung infolge perakuter Rejection in zwei Fällen und einer akuten Rejection in einem Fall gefunden.

Aufgrund der sekundär notwendig gewordenen Eingriffe bei diesen vier Patienten kam es zu schweren Komplikationen bei zwei Patienten.

In einem Fall kam es zu einer erheblichen Nachblutung aus dem infizierten Wundbereich, die eine erneute Revision mit Unterbindung der A. iliaca communis notwendig machte. Darauf folgend kam es zu einer schweren sekundären Wundheilung der tiefen Bauchwunde.

Eine akute Blutung aus dem Bereich der ehemaligen arteriellen Anastomose führte bei dem zweiten Patienten acht Tage nach der Explantation zu einer Resektion der A. iliaca externa in diesem Abschnitt. Auch bei diesem Patienten lag eine Wundinfektion mit Problemkeimen vor.

Ein weiterer Patient verstarb 13 Tage nach der Explantation an Herzrhythmusstörungen mit konsekutiver biventrikulärer Herzinsuffizienz.

Die TNVT ist laut den Angaben in der Literatur eine seltene Komplikation bei der Nierentransplantation. Ihre Inzidenz wird im allgemeinen mit 0.5 - 4% angegeben (5, 38, 80).

Ätiologisch von Bedeutung scheint eine schwere Rejectionskrise und/oder eine Thrombose der Transplantatarterie zu sein, die als Resultat eine Thrombosierung der Transplantatvene zur Folge hat (5). Dies wird auch für drei der vier Patienten mit TNVT in unserem Krankengut als ursächlich betrachtet. Die Ursache der TNVT bei Patient 2 ist neben einer lokalen technischen

Komplikation an der venösen Anastomose die mechanische Kompression der Transplantatvene durch ein ausgeprägtes Hämatom infolge arterieller Nachblutung. So werden auch in der Literatur des weiteren als Ursache der TNVT eine mechanische Kompression der Transplantatvene, z. B. durch eine Lymphozele, durch ein Hämatom oder durch das Transplantat selbst, angeführt. Auch eine Ausdehnung einer Beckenvenenthrombose auf die Transplantatvene ist denkbar und beschrieben. Ein immunologisches Geschehen mit Ablagerung von Immunkomplexen und assoziiertem nephrotischen Syndrom wurde von Golden et al beschrieben (26).

Diagnostisch hinweisend sind eine Oligurie, eine plötzlich auftretende Anurie, eine Transplantatschwellung, eine Proteinurie, die manchmal massiv sein kann, eine Hämaturie und die ipsilaterale Schwellung des Beines (38).

5.4 Blutungen im Transplantatbereich aufgrund einer Spontanruptur des Transplantates oder undichter Gefäßverhältnisse unterschiedlicher Genese

Die spontane Transplantatruptur mit konsekutivem Hämatom und Blutungskomplikationen anderer Genese traten als Komplikation insgesamt bei 17 Patienten im Transplantationsintervall auf. Bei diesen Patienten waren die in der folgenden Tabelle aufgezählten Ursachen für die Blutung im Transplantatgebiet verantwortlich.

Tabelle 28

Ursachen von Blutungen im Transplantatgebiet im Transplantationsintervall	n = 17
Rejectionskrise	- 10
Rejectionskrise, technische Komplikationen	- 1
Rejectionskrise u. Hämodialyse	- 1
vorausgegangene Hämodialyse	- 2
Heparinüberdosierung	- 1
infektiöse Arrodierung	- 2

Bei 12 dieser 17 Patienten ist für ein aufgetretenes intrakapsuläres Hämatom oder eine Transplantatruptur eine akute Rejection anzuschuldigen, wobei in einem Fall zusätzlich ein Leck an der venösen Anastomose bestand und in einem anderen Fall der zusätzliche Einfluß einer vorausgehenden Hämodialyse diskutiert wurde.

Das Spender- und Empfängeralter, die kalte Ischämiezeit (kIZ) und die warme Ischämiezeit (wIZ) dieser 12 Patienten zeigt die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 29

12 Patienten mit einer Transplantatruptur infolge perakuter oder akuter Rejection

	$\bar{x}$	s	n
Spenderalter in Jahren	28.22	12.57	9
Empfängeralter in Jahren	34.58	8.96	12
kIZ in h	18 ⁹⁵	6 ²¹	10
wIZ in min.	35.08	8.02	12

Das Spenderalter mit einer Variation von 9 bis 41 Jahren und das Empfängeralter mit einer Variation von 20 bis 45 Jahren unterschied sich im Mittel nicht wesentlich von dem im Gesamtkrankengut. Die kIZ war im Mittel ca. 2 h geringer als im Gesamtkrankengut und variierte zwischen 11¹² h und 28⁵³ h. Desgleichen entsprach die wIZ im Mittel der wIZ im Gesamtkrankengut mit einer Variation zwischen 26 min. und 50 min.

Bei der Berechnung der mittleren kIZ wurde ein Transplantat nicht miteinbezogen, da es sich um eine Verwandtentransplantation mit einem HLA-identischen MLC-negativen Transplantat handelte, mit einer kIZ von 10 min. Die wIZ bei diesem Patienten betrug insgesamt 46 min.

Bei diesen 12 Patienten trat die Kapselruptur, mit der konsekutiven Ausbildung eines perirenaln Hämatoms, bis zum 40. postoperativen Tag nach der Transplantation auf. Sechs von ihnen traten innerhalb der ersten postoperativen Woche, vier innerhalb der zweiten postoperativen Woche und zwei jeweils am 26.

bzw. 41. postoperativen Tag auf.

In sechs Fällen war eine operative Reintervention notwendig. Bei diesen sechs Patienten wies ein Patient ein zusätzliches Hämatom an der venösen Anastomose auf, die mit zwei Durchstichligaturen versorgt werden mußte, zwei weitere Patienten verloren ihr Transplantat.

Bei einem dieser Patienten erfolgte die Transplantatnephrektomie am 26. Tag post transplantationem während der operativen Reintervention, da eine massive pararenale Nierenblutung aus multiplen Rupturwunden mit völliger Entkapselung der Niere vorlag. Der Patient mußte bis zu diesem Zeitpunkt zwei Rejectionskrisen erleiden, wobei die zweite Rejectionskrise nicht beherrschbar war. Zusätzlich ist in diesem Fall eine ischämisch-traumatische Schädigung des Transplantates zu diskutieren. Das Spenderorgan wies ein erhebliches periureterales Hämatom auf, außerdem war während der Transplantation, aufgrund eines Kinking mit Thrombosierung der Transplantatnierenarterie, eine Reduktionsarteriektomie mit folgender Neuanastomosierung notwendig, was die warme Ischämiezeit auf 40 Minuten verlängerte.

Der zweite Patient verlor sein Transplantat aufgrund einer kompletten hämorrhagischen Nekrose des Nierenparenchyms bei Thrombosierung der terminalen Strombahn und extrarenaler venöser Gefäße. Er wurde unter dem Aspekt der Thrombosierung des venösen Schenkels des Transplantates bei ablaufender Rejection im Kapitel über die TNVT schon einmal erwähnt. Bei ihm ergab sich während der Reinterventionsoperation eine Spaltung der Rectusfascie mit Herniation des Organs subkutan, sowie ausgedehnte perirenale Hämatome, bei Rupturierung der Niere an ihrer konvexen Seite zu zwei Dritteln der Länge nach. Intraoperativ ergab sich keine Notwendigkeit einer Blutstillung, das Organ wurde mit besonderer Nahttechnik unter die Fascie gesenkt. Der Patient verlor sein Transplantat nach der Revisionsoperation am 51. Tag nach der Transplantation wegen der nicht beherrschbaren Rejection und einer Thrombosierung der terminalen Strombahn sowie extrarenaler Venen. Im Verlauf der Rejection kam es erneut zur Ausbildung eines Hämatoms, das sich in die Bauchwand und in die Fascie erstreckte. Anzumerken ist bei diesem Patienten eine wäh-

rend der Transplantation aufgefallene kräftige Arteriosklerose der Transplantatarterie. Es handelte sich um das rechte Organ eines 39-jährigen Spenders. Bei der Einschätzung der Gesamtsituation dürfen die vorbestehenden degenerativen Transplantatveränderungen nicht außer acht gelassen werden.

Bei den sechs Patienten, die nur einer konservativen Behandlung, die in einer der Situation angepaßten Abstoßungsbehandlung bestand, unterzogen wurden, war die Situation auch in fünf Fällen beherrschbar. Der sechste Patient, der keiner Reinterventionsoperation unterzogen wurde, verlor sein Transplantat dann schließlich doch infolge der nicht zu beherrschenden Abstoßungskrise am 21. Tag nach der Transplantation.

Die verbleibenden fünf der insgesamt 17 Patienten mit einer Blutung im Bereich des Transplantates werden folgend kurz dargestellt. Bei zwei Patienten trat eine Nierenparenchymlutung unmittelbar nach einer Hämodialyse auf. Bei diesen beiden Patienten war während der Zeit der Diagnose keine Rejectionskrise festzustellen. Einzig bemerkenswert erscheint zusätzlich das hohe Alter der Transplantatspender mit 41 bzw. 51 Jahren. Beide Transplantate nahmen ihre Funktion nicht primär auf, dies machte zunächst eine Fortführung der Hämodialysebehandlung notwendig. Bei einem dieser Patienten wiederholte sich diese Blutung noch zweimal. Die Blutungen beider Patienten konnten konservativ beherrscht werden.

Eine schwere Komplikation stellte bei zwei weiteren Patienten eine Blutung dar, deren Ursache in einer infektiösen Arrodierung von Gefäßen im Transplantationsintervall bestand. Beide Patienten verloren ihr Transplantat. Bei dem ersten darzustellenden Patienten fielen während der Transplantation äußerst morsche Gefäßverhältnisse bei Drittransplantation auf. Die Explantation war am 106. postoperativen Tag notwendig, da eine infektiöse Arrodierung der A. iliaca externa bestand.

Der zweite Patient verlor 14 Tage nach der Transplantation aufgrund einer massiven Anastomosenblutung im Bereich der A. iliaca externa sein Transplantat. Die pathologisch-anatomische Aufarbeitung des Transplantates ergab, bei mäßigen Zeichen einer akuten Rejection, eine komplexe Schädigung des Transplantates

mit ausgedehnter, fibrinös-eitriger Entzündung des Transplantatlagers und ausgedehnter eitriger Entzündung des Transplantates mit Papillenspitzennekrosen. Außerdem ergaben sich erhebliche Wandauflockerungen der A. iliaca externa im Anastomosenbereich. Bei diesem Patienten war eine Ligatur der A. iliaca externa notwendig.

Bei dem letzten zu erwähnenden Patienten mußte am 80. postoperativen Tag nach der Transplantation eine Probefreilegung des Retroperitoneums mit folgender Ausräumung eines sehr großen Hämatoms, das bis in den linken Oberschenkel reichte, vorgenommen werden. Die operative Diagnose ergab keine chirurgische Blutungsquelle. Während dieser Zeit war keine Rejection feststellbar. Als ursächlich kommt bei diesem Patienten möglicherweise eine Heparinüberdosierung in Frage. Infolge einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Gamma-Globuline, die wegen einer Herpes-Infektion appliziert wurden, kam es zu einer Verbrauchs-koagulopathie mit Thrombozytensturz. Daher wurde eine Therapie mit Heparin eingeleitet, in deren Folge es zu einem massiven Hb-Abfall und der Ausbildung einer druckschmerzhaften rechten Flanke kam und zu vielen kleinen Sickerblutungen aus dem Gewebe.

Patienten die außer einer Blutungskomplikation noch eine andere Gefäßkomplikation an der Transplantatarterie oder Transplantatvene aufwiesen, wurden in den entsprechenden Kapiteln behandelt.

Verschiedene Autoren berichteten in den letzten Jahren über eine Inzidenz der spontanen Kapselruptur von 3.6 - 6% (29,31,46), die Mortalität an dieser Komplikation soll bis zu 9% betragen. Die sekundäre massive Hämorrhagie aufgrund einer Nahtinsuffizienz an einer Anastomose oder an einem ligierten Gefäß sowie aufgrund einer infektiösen Arrodierung eines Gefäßes, wird mit einer Inzidenz von bis zu 4.4% angegeben (38).

Als Ursache der spontanen Kapselruptur werden viele möglichen Mechanismen diskutiert. So wird angenommen, daß eine ischämische Vorschädigung des Transplantates oder eine Beschädigung während der Konservierungszeit ursächlich eine Rolle spielen.

Ein Konservierungsschaden des Transplantates zeichnet sich morphologisch durch ein interstitielles Ödem, einzelne Tubulusnekrosen sowie eine leichte Tubulusdilataion aus, ohne Vorhandensein eines Entzündungsinfiltrates. Die durch das interstitielle Ödem bedingte intrakapsuläre Drucksteigerung des Transplantates wird hierbei für die Kapselruptur verantwortlich gemacht. Lee et al geben an, daß die Rupturlinie in der Mehrzahl der Fälle longitudinal an der konvexen Seite der transplantierten Niere verläuft, mit einer Tiefe von einigen Millimetern, dem Gebiet der großen Krümmung, wo die auftretende Spannung am größten ist. Die quantitative Beteiligung einer ischämischen Schädigung ist bei diesem Phänomen schwer retrospektiv zu erheben, da sie vor allem durch einen prämortalen Schockzustand bedingt sein dürfte, dessen Ausmaß nur grob abgeschätzt werden kann, und weniger von den vorliegenden warmen und kalten Ischämiezeiten. So differierte denn auch die WIZ und die KIZ in unserem Krankengut in dieser Patientengruppe im Mittel nicht wesentlich von der im Gesamtkrankengut.

Andere Autoren glauben, daß eine perakute oder akute Abstoßungsreaktion, mit dem auch hierbei vorliegenden interstitiellen Ödem, eine Hauptursache darstellt. In diesem Zusammenhang stellt die Stelle der Nullbiopsie, oder die einer später erfolgenden Biopsie, als Triggerzone einen locus minimae resistentiae dar.

Die massive sekundäre Hämorrhagie wird in der frühen postoperativen Phase entweder durch ein übersehenes kleines arterielles Gefäß oder durch eine Nahtinsuffizienz an der Anastomose bedingt. Im späteren Verlauf auftretende Blutungen sind meist Folge einer infektiösen Arteriosklerose von Gefäßen.

Die zur weiteren Diagnostik mahnende Symptomatik bei einer Splanchnicoruptur besteht in lokalen Schmerzen im Transplantatbereich, die teilweise in den Rücken ausstrahlen können, in einem Rückgang der Urinausscheidung, in Blutbeimengungen im Urin, in schmerzhafter Schwellung des Transplantates. Bei längerem und/oder schwerem Verlauf kommen zusätzlich die Zeichen der inneren Blutung und des Transplantatversagens hinzu. Die Diagnose wird in den letzten Jahren sehr durch die Anwendung der Sonographie

und der Computertomographie erleichtert, die in der Differentialdiagnostik pararenaler Flüssigkeitsansammlungen wertvolles leisten. Mit diesem Verfahren ist auch eine enge Verlaufskontrolle einer Blutung möglich, sodaß der Erfolg einer konservativen Therapie, z. B. einer Abstoßungsbehandlung, beurteilt werden kann. Daher ist nicht in jedem Fall eine sofortige operative Reintervention von Nöten.

Die Symptomatik der sekundären massiven Hämorrhagie besteht in starken Schmerzen im Transplantatbereich oder im Rücken mit Ausstrahlung in die Flanken und ins Rektum, gefolgt von den Zeichen des vasomotorischen Kollapses. Sie stellt eine echte Notfallsituation dar, die eine sofortige operative Revision verlangt.

6. Schlußbetrachtung

Das Verfahren der homologen Leichennierentransplantation hat sich zunehmend in den letzten Jahren im Verbund mit den verschiedenen Verfahren der Dialyse, trotz der noch weitgehend ungelösten immunologischen Probleme, einen festen Platz in der Behandlung chronisch-terminal niereninsuffizienter Patienten erworben. Die ungleich bessere Lebensqualität, die sich durch die Transplantation erreichen läßt, wurde jedoch durch verschiedene Komplikationsgruppen relativiert. Herauszuheben sind hierbei Urinfisteln in 9.5%, Ureterstenosen in 1.5% und rezidivierende Lymphzysten in 1% als Komplikation im Urogenitalbereich, sowie schwerwiegende, z. T. multiple gastrointestinale Komplikationen in 16.5% der Fälle.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag bei der Wertung vaskulärer Komplikationen, die an zweiter Stelle für einen Transplantatverlust verantwortlich waren. So waren 19.6% der Verluste durch einen Verschuß der Transplantatgefäße unterschiedlicher Ätiologie bedingt, ein Großteil davon aufgrund technisch-traumatischer Komplikationen. Auffällig war eine dreimal bzw. 1.5 mal höhere Häufigkeit von TNAT bzw. TNAS in der Patientengruppe

mit multiplen arteriellen Transplantatgefäßen, bei denen z. T. unterschiedliche individuelle Anastomosierungsarten notwendig waren. Höhergradige hämodynamisch wirksame TNAS traten in 13.5% aller Fälle auf, dabei fiel ein im Mittel um 4.67 Jahre geringeres Spenderalter in dieser Gruppe im Gegensatz zum Gesamtkrankengut auf, bedingt durch die Transplantation von neun Kindern mit in einigen Fällen konsekutiven technischen Schwierigkeiten bei der Anastomosierung. Anfällig für technische Komplikationen erwies sich die End/End-Anastomose, in deren Bereich sich eine TNAS 2.5 mal häufiger entwickelte als bei der End/Seit-Anastomose. Bei der End/Seit-Anastomose standen Segmentstenosen distal der Anastomose im Vordergrund. 31% der Transplantate mit TNAS gingen verloren, davon die Hälfte infolge Thrombosierung der Transplantatarterie. Eine TNAT trat in 6.5% aller Fälle als frühe postoperative Komplikation auf mit einem konsekutiven Transplantatverlust in allen Fällen. In 2% aller Fälle wurde eine TNVT diagnostiziert, die ebenfalls in allen Fällen zum Transplantatverlust führte. Nur einer der Fälle mit TNVT war dabei allein durch technische Schwierigkeiten bedingt. Eine sehr ernste Komplikation stellte auch die infektiöse Arrodierung der Transplantat- und/oder Iliacalgefäße im Transplantationsintervall dar, die als Hauptursache in zwei Fällen zum Transplantatverlust führte.

Trotz der schweren Komplikationsmöglichkeiten muß die homologe Leichennierentransplantation im Vergleich mit den Verfahren der chronischen Hämodialyse betrachtet werden. Mit beiden Verfahren ließen sich im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit vergleichbare Patientenüberlebensraten erzielen. Es gelang die hohe Letalitätssrate am Anfang der Anwendung des Therapiekonzeptes Transplantation zum einen durch eine drastische, den klinischen Erfordernissen angepaßte, Reduktion der immunsuppressiven Therapie und andererseits durch eine frühzeitigere, aggressivere Diagnostik und Therapie auftretender Komplikationen deutlich zu senken. Dies spiegelt insbesondere auch die Entwicklung der gastrointestinalen Komplikation in unserem Krankengut wider, die in ihrer Inzidenz seit 1977 deutlich reduziert sind.

Leider ließ sich zunächst keine gleichsinnige Verbesserung der Transplantatüberlebensrate erreichen, aber auch hier gibt es in letzter Zeit vielversprechende Erfolge, es sei hier nur die neue Generation von Immunsuppressiva, insbesondere das Cyclosporin A, erwähnt.

Literaturverzeichnis

1. Anders, A., A. Rost, M. Molzahn, R. Häring, R. Kühnemund: Die Nierentransplantation, Erfahrungsbericht über 177 Berliner Patienten, Medizinische Welt 34, 21. August 1981
2. Billingham, R.E., P.L. Krohn, P.B. Medawar: Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits, Br. Med. J. 1: 1157-1163, 1951
3. Borel, J.F., C. feurer, C. Magnee, H. Stahelin: Effects of the new antilymphocytic peptide cyclosporin A in animals, Immunology 32: 1017 - 1025, 1977
4. Burns, J.R., E. Houttin, J.G. Gregory, I.S. Hawatmeh, T.R. Sullivan: Vascular-induced erectile impotence in renal transplant recipients, J. Urol. 121 (6): 721-723, 1979
5. Butt, K.M., T.K.S. Rao, E.A. Friedmann et al: Venous complications of renal transplantation, Proc. Dial. Trans. For. 5: 77, 1975
6. Calne, R.Y.: Immunsuppression - Adaption of laboratory experience to clinical practise in: F.W. Albert, H. Kreiter, G.A. Jutzler und G. Traut: Praxis der Nierentransplantation, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - NY 1980, S. 69-77
7. Calne, R.Y.: The rejection of renal homografts: Inhibition in dogs by 6-Mercaptopurpurin, Lancet 1: 417-418, 1960
8. Calne, R.Y., S. Thiru, P. McMaster, G.N. Craddock, D.J.G. White, D.B. Evans, D.C. Dunn, B.D. Pentlow: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors, Lancet 1: 1323-1327, 1978

9. Calne, R.Y., K. Rolles, D.J.G. White, D.P. Smith: Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with Cyclosporin A, *Lancet* 1: 1183-1185, 1978
10. Calne, R.Y., K. Rolles, S. Thiru, P. McMaster, G.N. Craddock, S. Aziz, D.J.G. White, D.B. Evans, D.C. Dunn, R.G. Henderson, P. Lewis: Cyclosporin A as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers, *Lancet* 1: 1033-1036, 1979
11. Calvin, B.E., M.E. Daugherty, J.W. McRoberts, R.G. Luke: Renal transplant arterial stenosis: Amelioration of hypertension and improvement of transplant function after revascularisation, *Ann. Surg.* 42: 319-325, 1976
12. Cameron, J.S.: Effect of the recipient's disease on the results of transplantation (other than diabetes mellitus), *Kidney Int.* 23 Suppl. 14: 24-33, 1983
13. Canavan, J.S.F., J.D. Briggs, P.R.F. Bell: Gastric acid secretion following renal transplantation, *Br. J. Surg.* 62: 737, 1975
14. Chisholm, G.D., A.D. Mee, G. Williams, J.E. Castro, J.H. Baron: Peptic ulceration, gastric secretion and renal transplantation, *Br. med. J.* 1: 1630-1633, 1977
15. Coles, G.A., C.R. Crosby, J.H. Jones, S. McVergh: Hypertension following cadaveric renal transplantation, *Postgrad. med. J.* 48: 399, 1972
16. Corriere, J.N.Jr., L.J. Perloff, C.F. Parker, L.W. Henderson, H.W. Schoenberg, J.J. Murphy: The ureteropyelostomie in human renal transplantation, *J. Urol.* 110: 24, 1973
17. Cosmas and Damian in the 20th century? *New Engl. J. of Medicine* 305, 5: 280, 1981
18. Cyclosporin A as sole immunosuppressive agent in recipients of kidney allografts from cadaver donors - preliminary results of a European multicenter trial, *Lancet* 1: 57-60, 1982

19. Dostal, G.: Techniken der Implantation und Komplikationen während der Transplantation in: F.W. Albert, H. Kreiter, G.A. Jutzler, G. Traut: Praxis der Nierentransplantation, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - NY 1980, S. 165-175
20. Doyle, T.J., W.R. McGregor, P.S. Fox, F.E. Maddison, R.E. Rodgers, H.M. Kauffmann: Homotransplant renal artery stenosis, Surg. 77: 53-60, 1975
21. Dreikorn, K., L. Röhl, R. Horsch: The use of double renal transplants from paediatric cadaver donors, Br. J. Urol. 49: 361, 1977
22. Dreikorn et al: Aktueller Stand der Nierentransplantation - Stagnation oder Fortschritt, Dtsch. Ärzteblatt 41: 2647-2659, 1979
23. Eigler, F.W., G. Dostal, F. Beersiek, J. Medrano, K.-D. Bock, H. Hartmann, E.K. Kuwert: Ergebnisse bei 200 Nierentransplantationen, Dtsch. med. Wschr. 104: 1172-1176, 1979
24. Ferguson, R.M., J.J. Rynasiewics, D.E.R. Sutherland, R.L. Simmons, J.S. Najarian: Cyclosporin A in renal transplantation: A prospective randomized trial, Surg. 92 No 2: 175-181, 1982
25. Forster, J.H., H.M. Morton, S.S. Franklin et al: Renovascular occlusive disease, J. Amer. med. Ass. 231: 1043, 1975
26. Golden, J., R.A. Stone, L. Goldenberger: Immunorelated vein thrombosis in a renal allograft, Ann. Int. Med. 85: 612, 1976
27. Green, C.J., A.C. Allison: Extensive prolongation of rabbit kidney allograft survival after short-term Cyclosporin A treatment, Lancet 1: 1182, 1978
28. Grundmann, R., J. Kindler, H.G. Sieberth, K. Finke, G. Meider, H. Pichlmaier: Ergebnisse der Nierentransplantation 1968-1979, Dtsch. Med. Wschr. 106: 106-110, 1981
29. Haberal, M.A., R.S. Picache, B.S. Husberg et al: Late spon-

- taneous rupture in a homografted kidney, Arch. Surg. 109: 824, 1974
30. Hadjiyannakis, E.J., D.B. Evans, W.A.B. Smellie, R.Y. Calne: Gastrointestinal complications after renal transplantation, Lancet 1: 782, 1971
 31. Haimov, M., S. Glabman, L. Burrows: Spontaneous rupture of the kidneys, Arch. Surg. 103: 510, 1971
 32. Hamburger, J., A.J. Crosney, J. Kormont, J.F. Bach: Renal transplantation theory and practice, Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins, 1972, p 5
 33. Jabulay, M.: Greffe de nerfs au pli du coude par sutures arterielles et veineuses, Lyon Med. 107: 575, 1906
 34. Jones, E.H., C.J. Rudge, M. Bewick, V. Parsons, M.J. Weston: Cimetidine: Prophylaxis against upper gastrointestinal haemorrhage after renal transplantation, Br. med. J. I: 398, 1978
 35. Küss, R., J. Teinturier, P. Millieuz: Quelques essais de greffes du rein chez l'homme, Man. Acad. Chir. 77: 755, 1955
 36. Lacombe, M.: Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man, Ann. Surg. 181: 283-288, 1975
 37. Lawson, R.K., R.A. Campbell, C.V. Hodges: Renal transplantation in infants and small children, Transpl. Proc. 3: 358, 1971
 38. Lee, H.M., G.E. Madge, G. Mendez-Picon, S.N. Chatterjee: Surgical complications in renal transplant recipients in: Surgical clinics of North America 58 No 2, April 1978
 39. Lerf, B., F. Largiadèr, G. Uhlschmid, U. Binswanger, G. Pouliadis: Arterienstenosen nach Nierentransplantation, Langenbecks Arch. Chir. 343: 11-21, 1976
 40. Löbermann, H., G. Dostal, B. Schreiber, F.W. Eigler: Frühe Ureterkomplikationen nach Nierentransplantation, Langenbecks Arch. Chir. 348: 269-279, 1979

41. McDonald, J.C., W. Vaughn, R.S. Filo, G. Mendez-Picon, G. Niblack, E.K. Spees, G.M. Williams: Cadaver donor renal transplantation by centers of the Southeastern Organ Procurement Foundation, *Ann. Surg.* 193: 1-8, 1981
42. McDonald, J.C., M.S. Rohr, G.D. Freutz: External uretero-neocystostomy and ureteroureterostomy in renal transplantation, *Ann. Surg.* 190: 663-667, 1979
43. Mehls, O., K. Schärer: Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz, *Monatsschr. Kinderheilkd.* 131: 354-358, 1983
44. Metcalf, J. (Ed.): *Homotransplantation - Kidney and other tissues*, NY, National Kidney Foundation
45. Meyers, W.C., N. Harris, S. Stein, M. Brooks, R.S. Jones, W.M. Thompson, D.L. Stickel, H.F. Seigler: Alimentary tract complications after renal transplantation, *Ann. Surg.* 190: 535-542, 1979
46. Minale, C., E. Linder, F. Largadèr: Spontanruptur von Nierentransplantaten, *Dtsch. med. Wschr.* 97: 459-461, 1972
47. Molzahn, M.: Ergebnisse und Probleme der Nierentransplantation aus der Sicht des Internisten, Referat
48. Moore, T.C., D.M. Hume: The period and nature of hazard in clinical renal transplantation. The hazard to patient survival, *Ann. Surg.* 170: 1, 1969
49. Munda, R., J.W. Alexander, S. Miller, M.R. First, J.P. Fidler: Renal allograft artery stenosis, *Amer. J. Surg.* 134, 1977
50. Murray, G., R. Holden: Transplantation of kidneys, experimentally and in human cases, *Amer. J. Surg.* 87: 508, 1954
51. Najarian, J.S., D.E.R. Sutherland, R.L. Simmons, R.J. Howard, C.M. Kjellstrand, R.C. Ramsay, F.V. Goetz, D.S. Fryd, B.G. Sommer: Ten years experience with renal transplantation in juvenile onset diabetics, *Ann. Surg.* 190: 487-498, 1979

52. Najarian, J.S., D.E.R. Sutherland, C.E. Morrow, R.M. Ferguson, R.L. Simmons: Kidney transplants for high-risk patients, *Kidney Int.* 23 Suppl. 14: 10-15, 1983
53. Oakes, D.D., E.K. Spees, J.A. Light, M.W. Flye: Renal perfusion preservation without cannulation, *Arch. Surg.* 113: 654-655, 1978
54. Oakes, D.D., E.K. Spees, H. McAllister, W. Saddler: Arterial injury during perfusion preservation: A possible cause of posttransplantation renal artery stenosis, *Surg.* 89: 210-215, 1981
55. Opelz, G., P.J. Terasaki: *New England Journal of Medicine* 299: 799, 1978
56. Penn, J., A.L. Durst, M. Machade, C.G. Halgrimson, A.S. Booth jr., C.W. Putmann, C.G. Groth, T.E. Starzl: Acute pancreatitis and hyperamylasemia in renal homograft recipients, *Arch. Surg.* 105: 167, 1972
57. Persijn, G.G., B. Cohen, Q. Lansbergen, J. D'amoro, N. Selwood, A. Wing, J.I. Rood: Effect of HLA-A and -B matching on survival of grafts and recipients after renal transplantation, *New Engl. J. Med.* 307: 905-908, 1982
58. Pick, J.W., B.J. Anson: The renal vascular pedicle: An anatomical study of 430 body-halves, *J. Urol.* 44: 411, 1940
59. Reis, R.H., G. Esenther: Variations in the pattern of renal vessels and their relation to the type of posterior vena cava in man, *Amer. J. Anat.* 104: 295, 1959
60. Ricotta, J.J. et al: Renal artery stenosis following transplantation: Etiology, diagnosis and prevention, *Surg.* 84: 595-602, 1978
61. Salvatierra et al: Prevention of ureteral fistula after renal transplantation, *J. Urol.* 112: 445-448, 1974
62. Shepherd, A.M.M., W.K. Stewart, K.G. Wormsley: Peptic ulceration in chronic renal failure, *Lancet* 1: 1357, 1973

63. Schreiner, G.E.: Past, present and future of transplantation, *Kidney Int.* 23 Suppl. 14: 4-9, 1983
64. Schwartz, R., W. Dameshek: Drug-induced immunological tolerance, *Nature* 183: 1682-1683, 1959
65. Schwarzbeck, A.: Interdisziplinäre Kooperation als Voraussetzung für den Aufbau eines "Spendernierenzentrums". *Therapiewoche* 28: 2203-2207, 1978
66. Spector, D., C. Limas, J.L. Frost, J.B. Zachary, S. Sterioff, G.M. Williams, R.T. Rolley, J.H. Sadler: Perfusion nephropathy in human transplants, *New Engl. J. Med.* 295: 1217, 1977
67. Starzl, T.E., T.L. Marchioro, W.R. Waddell: A technique for use of adult homografts in children, *Surg. Gynec. Obstet.* 119: 106, 1964
68. Starzl, T.E. et al: Factors determining short- and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog, *Surg.* 58: 131, 1965
69. Starzl, T.E., R. Weil, S. Iwatzuki, G. Klintmalm, G.P.J. Schroter, L.J. Koep, Y. Iwaki, P.J. Terasaki, K.A. Porter: The use of Cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation, *Surg. Gynec. Obstet.* 151: 17-26, 1980
70. Starzl, T.E., G.B.G. Klintmalm, R. Weil, K.A. Porter, S. Iwatzuki, G.P.J. Schroter, C. Fernandez-Bueno, N. McHugh: Cyclosporin A and steroid therapy in 66 cadaver kidney recipients, *Surg. Gynec. Obstet.* 153: 486-494, 1981
71. Starzl, T.E., J.T. Rosenthal, T.R. Hakala, S. Iwatzuki, B.S. Shaw jr., G.B.G. Klintmalm: Steps in immunosuppression for renal transplantation, *Kidney Int.* 23 Suppl. 14: 60-65, 1983
72. Steensma-Vegter, A.J., R.T. Krediet, D. Westra, A.M. Tegzess: Reversible stenosis of the renal artery in cadaver kidney grafts: A report of three cases, *Clin. Nephrol.* 15: 102-106, 1981
73. Tilney et al: Factors contributing to the declining morta-

- lity rate in renal transplantation, New Engl. J. Med. 299: 1321-1326, 1978
74. Treugut, H., U. Nymann, J. Hildell, A. Molde: Funktionskontrolle des Nierentransplantates durch Sequenz-CT. Erste Ergebnisse, Fortschr. Röntgenstr. 135/2: 133-142, 1981
75. Unger, E.: Nierentransplantationen, Klin. Wschr. 47: 573, 1910
76. van Rood, J.J., G.G. Persijn, L.C. Paul, B. Cohen, Q. Lansbergen, E. Goulmy, F.H.J. Class, W. Baldwin, L.A. van Es: Renal transplantation, immunology and histocompatibility. The unravelling of a complex interaction in: Transplantation and Clinical Immunology, Vol XII, Proceedings of the XIIth International Course p 185, Amsterdam 1980
77. van Rood, J.J., G.G. Persijn, A. van Leeuwen, E. Goulmy, Q. Lansbergen, B. Cohen: HLA-Kompatibilitätsprüfung bei der Nierentransplantation - Vergangenheit, Gegenwart, Zukunft, Chir. 51: 257-262, 1980
78. Vetter, D., K. Zaruba, W. Scheitlin: Gastrointestinale Komplikationen und Magensaftsekretion vor und nach Nierentransplantation, Schweiz. med. Wschr. 101: 1893, 1971
79. Vincetti, F., W. Amend, N.J. Feduska, R.M. Duca, O. Salvatierra, Amer. J. Med. 69: 107, 1980
80. Vinde, B.A., S.B. Leapman, K.M. Butt et al: Vascular complications in human renal transplantation, Surg. 79: 77, 1976
81. Wilms, H., H.-J. Halbfäß, V. Heinze, Ch. Mittermeyer: Die postanastomotische Nierenarterienstenose nach Nierentransplantation, Dtsch. med. Wschr. 100: 1376-1377, 1975
82. Zazgornik, J.: Vorbereitung des Empfängers auf die Nierentransplantation in: F.W. Albert, H. Kreiter, G.A. Jutzler, G. Traut: Praxis der Nierentransplantation, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - NY 1980
83. Arznei - Telegramm 2/81

Meinen lieben Eltern gewidmet

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. A. Anders für die Anregung zu diesem Thema sowie die freundliche Unterstützung und Korrektur dieser Arbeit.

Mein Dank gilt weiterhin insbesondere Herrn Prof. Dr. med. M. Molzahn für das Korreferat, sowie Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Häring für die Realisierung meiner Dissertation an seinem Fachbereich.

Lebenslauf

Name: Rainer Hans Kühnemund

Geburtsdatum: 12.4.1958 in Berlin-Neukölln

Vater: Kurt Ernst Emil Kühnemund , Kaufmann

Mutter: Hildegard Auguste Kühnemund , geb. Redmann

Nationalität: deutsch

Familienstand: verheiratet

Schul Ausbildung: Von März 1965 - März 1971 Besuch der
I. Grundschule Berlin-Tempelhof, der heutigen
Paul-Simmel Grundschule, anschließend Beginn der
Ausbildung an der Luise-Henriette Oberschule Ber-
lin-Tempelhof. Allgemeine Hochschulreife erworben
am 8.6.1977.

Universitätsausbildung: Beginn des Studiums der Humanmedizin
zum WS 1977/78 an der Freien Universität Berlin.
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestanden am
18.4.1984.

Approbationsurkunde ausgestellt am 30.5.1984 vom
Senator für Gesundheit, Soziales und Familie.

Seit dem 1.9.1984 Assistenzarzt der Abteilung für Anaesthesie
und operative Intensivmedizin des Krankenhauses
Moabit unter der Leitung von Frau Dr. med.M. Richter.
Seit dem 1.9.1985 Assistenzarzt der Abteilung für Anästhesie
und operative Intensivmedizin des Humboldt-Kranken-
hauses- Berlin/Reinickendorf unter der Leitung von
Herrn Dr. U.Machinek.

Adresse: Sembritzkistraße 11, 1000 Berlin 41

Tel.: 7953397

Berlin 41, den 17.9.1985

